

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Fytoestrogeny
Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Anna Ledvinková**
Osobní číslo: **C17123**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Téma práce: **Fytoestrogeny**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

Seznamte se s problematikou působení estrogenů, dopady jejich nedostatku v klimakteriu a možnou substitucí fytoestrogeny. Uvedte rozdělení fytoestrogenů, jejich strukturu, výskyt, mechanismus působení, účinky, degradaci. Provedte literární rešerši k této problematice, při vyhledávání literárních údajů využijte elektronické databáze *Science Direct*, *NCBI Pubmed*, *Web of Science*.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **MUDr. Vladimíra Nováková Mužáková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Práci s názvem *Fytoestrogeny* jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 12. 7. 2021

Anna Ledvinková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala MUDr. Vladimíře Novákové Mužákové, Ph.D. za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a vypracování bakalářské práce.

ANOTACE

Předmětem práce je zhodnocení fytoestrogenů v souvislosti s obdobím klimakteria u žen, kdy dochází ke snížení produkce estrogenů. Tato práce se zaměřuje na rozdělení fytoestrogenů a jejich interakci s estrogenními receptory.

KLÍČOVÁ SLOVA

Fytoestrogeny, estrogeny, estrogení receptory, klimakterium

TITLE

Phytoestrogens

ANNOTATION

The subject of the work is the evaluation of phytoestrogens in connection with menopause in women, when there is a reduction in estrogen production. This work focuses on the division of phytoestrogens and their interaction with estrogen receptors.

KEYWORDS

Phytoestrogens, estrogens, estrogen receptors, menopause

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	8
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	9
ÚVOD	10
1. ESTROGEN.....	11
1.1 Syntéza a odbourávání estrogenů.....	13
1.2 Vliv a účinky estrogenu	15
1.3 Estrogenní receptory	16
1.4 Estrogeny v průběhu menstruačního cyklu, při těhotenství a porodu.....	19
2. KLIMAKTERIUM	22
2.1 Definice klimakteria.....	22
2.2 Příznaky klimakteria	24
2.3 Léčba v období klimakteria (HST)	27
3. FYTOESTROGENY	30
3.1 Dělení fytoestrogenů.....	30
3.1.1 Isoflavony.....	31
3.1.2 Kumestany	33
3.1.3 Lignany	34
3.2 Zdroje fytoestrogenů.....	36
3.3 Interakce fytoestrogenů s estrogenními receptory	37
3.4 Účinky fytoestrogenů v organismu	38
3.5 Využití fytoestrogenů v léčbě	41
ZÁVĚR	43
POUŽITÁ LITERATURA	44

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 17 β -Estradiol	11
Obrázek 2 Estron (vlevo), estriol (vpravo)	12
Obrázek 3 Biosyntéza estradiolu	14
Obrázek 4 Struktura estrogenních receptorů	17
Obrázek 5 Menstruační cyklus	19
Obrázek 6 Poruchy spánku v období klimakteria	26
Obrázek 7 Chemická struktura genisteinu (vlevo) a daidzeinu (vpravo)	31
Obrázek 8 Chemická struktura glyciteinu (vlevo) a formononetinu (vpravo).....	31
Obrázek 9 Chemická struktura biochaninu A	31
Obrázek 10 Chemická struktura equolu a estradiolu	32
Obrázek 11 Struktura kumestrolu	33
Obrázek 12 Chemická struktura wedelolaktonu	34
Obrázek 13 Chemická struktura enterodiolu (vlevo) a enterolaktonu (vpravo)	35
Obrázek 14 Chemická struktura lericiresinolu (vlevo) a matairesinolu (vpravo)	35
Obrázek 15 Chemická struktura pinoresinolu (vlevo) a secoisolariciresinolu (vpravo)	36
Tabulka 1 Základní charakteristiky estrogenních receptorů	17
Tabulka 2 Příznaky těžké deprese	27

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AMH – anti-mulleriánský hormon

AMP – adenosinmonofosfát

BMI – index tělesné hmotnosti

CYP 17 – enzym

DHEAS – dehydroepiandrosteron sulfát

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EFSA – Evropský úřad pro bezpečnost potravin

ER – estrogenní receptor

ER α – jaderný estrogenní receptor α

ER β – jaderný estrogenní receptor β

ER-X – membránový estrogenní receptor

FE – fytoestrogen

FSH – folikulostimulační hormon

GPR30 – membránový estrogenní receptor

HST – hormonální substituční terapie

LDL-cholesterol – nízkodenzitní lipoprotein

LH – luteinizační hormon

RR – relativní riziko

SHBG – sex hormone binding globuline

SWAN – Study of Woman's Health Across the Nation

WDL – wedelolakton

ÚVOD

Tato bakalářská práce pojednává o fytoestrogenech, jakožto přírodní alternativě estrogenů v období klimakteria u žen. Menopauza je přirozená součást života ženy, kdy dochází ke snížené produkci estrogenů, což s sebou přináší mnoho negativ. Nejvíce známé jsou návaly horka, deprese či nespavost. Mnoho žen se v tomto období ubírá cestou hormonální substituční terapie, která pomáhá od těchto symptomů a mnohých dalších.

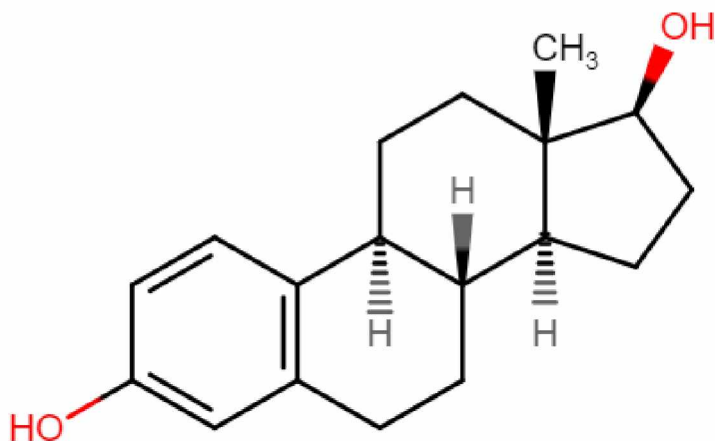
V dnešní době je velmi kladen důraz na zdraví, dobrou životosprávu a zdravý životní styl. Proto se mohou zdát fytoestrogeny, přírodní látky s estrogením účinkem, jako dobrá přírodní alternativa k syntetickým hormonům. Jedním z důkazů možnosti účinné substituce by mohly být asijské ženy, které mají mnohem mírnější příznaky klimakteria než ženy v Evropě. Důvodem mohou být právě fytoestrogeny, na které je jejich strava velmi bohatá. Fytoestrogeny mohou také napomáhat k prevenci proti rakovině prsu u žen či rakovině prostaty u mužů.

1. ESTROGEN

Estrogen je pohlavní hormon vyskytující se primárně v ženském těle. Spolu s progesteronem to jsou dva z hlavních pohlavních ženských hormonů.

Estrogen patří do skupiny steroidních hormonů, které hrají důležitou regulační roli v souvislosti s ženskou reprodukcí. Estrogeny jsou nezbytné pro vývoj folikulů a pro udržení ženského fenotypu (Zhang et al., 2013).

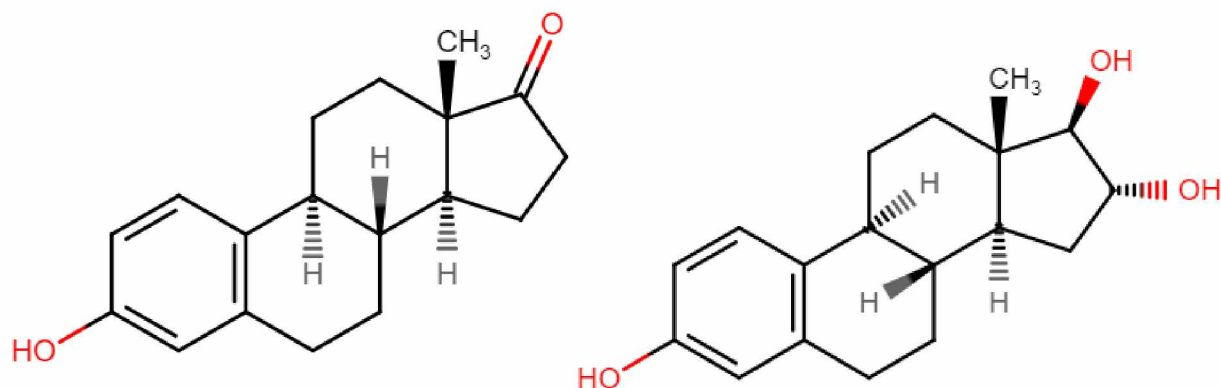
Převládající a biologicky nejaktivnější estrogen je 17β -estradiol (Obrázek 1), steroid s 18 uhlíky a aromatickým kruhem. Jeho syntéza probíhá hlavně ve vaječnicích. Předpokládá se však, že tento hormon produkují i jiné orgány a tkáně, jako je například mozek, přesněji neurony, astrocyty a mikroglie, nebo také buňky imunitního systému či kosti (Wise et al., 2009).



Obrázek 1 17β -Estradiol

Mezi další estrogeny patří například estron a estriol (viz obrázek 2). Estron je produkován v malých množstvích vaječníky, ale většinou je tvořen periferní přeměnou z androgenů,

mužských pohlavních hormonů. Estriol je převážně metabolitem estronu a estradiolu u těhotných žen. V těhotenství je estriol hlavním estrogenem placenty (Holst et al., 2004).



Obrázek 2 Estron (vlevo), estriol (vpravo)

Mezi estrogeny se dále řadí ještě estretrol, který spolu s estronem, estradiolem a estriolem tvoří skupinu steroidních hormonů označovaných jako C18 steroidy podle počtu atomů uhlíku. Estrogeny jsou schopné vázat se různou afinitou a silou na jaderné i membránové receptory určené primárně pro estrogen, tzv. estrogení receptory (Fuentes, Silveyra, 2019).

Existují však i jiné látky mající schopnost vazby na tyto estrogení receptory, a proto tedy mohou mít i podobné účinky. Látky s estrogením účinkem se dělí na endogenní, ty vznikají uvnitř organismu, a exogenní, vznikající vně organismu. Mezi endogenní látky v tomto případě řadíme pohlavní hormony a do exogenních látek s estrogením účinkem řadíme fytoestrogeny, mykoestrogeny a xenoestrogeny (Zhang et al., 2018).

Mykoestrogeny jsou látky produkované plísněmi. Nejběžnější z těchto látek je toxin nazývaný zearalenon, který je produkován rodem *Fusarium*. Bylo prokázáno, že tento toxin výrazně ovlivňuje schopnost reprodukce u zvířat inhibicí sekrece a uvolňování steroidních hormonů. Tím se narušuje endogenní estrogení reakce během preovulačního stádia a snižuje zrání ovariálních folikulů. Zearalenon se přirozeně vyskytuje v zemědělských plodinách, zejména v kukuřici. Tento mykotoxin může kontaminovat produkty vyrobené z ječmene, pšenice, ova, rýže či čiroku. Díky jeho prevalenci a velké teplotní stabilitě ho nelze zcela vymýt v potravním řetězci (Zhang et al., 2018).

Xenoestrogeny jsou na rozdíl od fytoestrogenů a mykoestrogenů syntetické látky s estrogení aktivitou vyrobené člověkem. Svojí strukturou však nejsou podobné estradiolu. Do organismu se mohou dostat požitím nebo adsorpcí. Bylo prokázáno, že xenoestrogeny ovlivňují reprodukci u volně žijících živočichů a mohou mít nepříznivé účinky na člověka. Jsou odolné vůči degradaci a jsou schopné akumulace v tukových tkáních (Steinmetz et al., 1998). Do skupiny xenoestrogenů se řadí mnoho sloučenin, jako jsou například pesticidy, vedlejší produkty výroby plastů či některá aditiva v kosmetických přípravcích (Watson et al., 2007).

Fytoestrogeny jsou látky rostlinného původu. První zmínka o těchto rostlinných látkách, které vykazují estrogení aktivitu, pochází z roku 1926. V roce 1975 bylo zjištěno, že několik stovek rostlin vykazuje estrogení aktivitu nebo obsahuje estrogeně aktivní sloučeniny. Velký význam měly pak fytoestrogeny ve 40. letech 20. století, kdy došlo k vypuknutí neplodnosti ovcí pasoucích se na pastvinách v západní Austrálii bohatých na jetel, který obsahuje právě tyto látky (Murkies et al., 1998).

1.1 Syntéza a odbourávání estrogenů

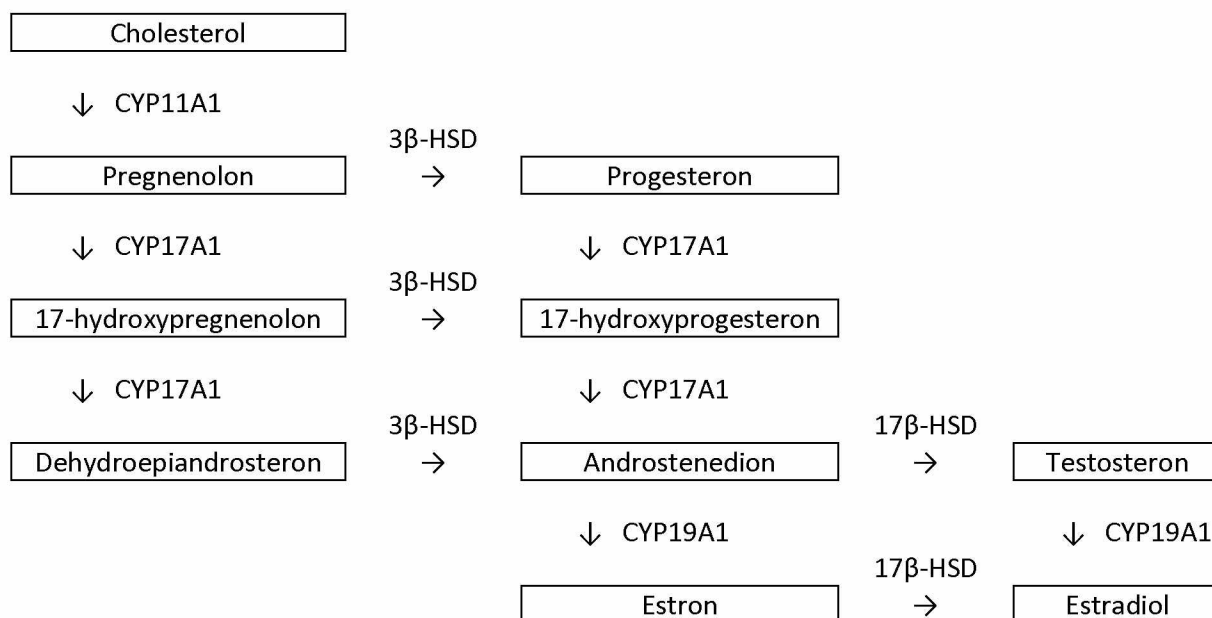
Estrogeny se řadí mezi steroidní hormony. Tyto hormony jsou odvozeny od cholesterolu a jsou syntetizovány převážně v kůře nadledvin, pohlavních žlázách a placentě. Jejich syntéza probíhá konkrétně v mitochondriích a hladkém endoplazmatickém retikulu. Protože jsou lipofilní, nemohou být skladovány ve vezikulách, ze kterých by se snadno rozptylovaly, a proto se syntetizují jako prekurzory. Po stimulaci mateřské buňky jsou tyto prekurzory steroidních hormonů přeměněny na aktivní hormony a přecházejí z buňky do krevního oběhu jednoduchou difúzí v případě zvýšení jejich intracelulární koncentrace (Holst et al., 2004).

17 β -Estradiol je syntetizován hlavně folikuly ve vaječníku. Předpokládá se však, že jej produkují také jiné orgány a tkáně, mezi které se řadí tuková tkáň, mozek, konkrétně neurony, astrocyty a mikroglie, buňky imunitního systému a kosti (Wise et al., 2009).

Celkové množství estrogenu syntetizovaného těmito extragonadálními tkáněmi je však velmi malé. Na těchto místech je 17 β -estradiol pravděpodobně biologicky aktivní pouze na úrovni místní tkáně (Zhang et al., 2013).

Hlavním substrátem pro biosyntézu steroidních hormonů je již zmíněný cholesterol, konkrétně LDL-cholesterol. Procesem zvaným steroidogeneze se v gonádách, kůře nadledvin a tukové tkáni cholesterol přemění na steroidní hormony o 21, 19 a 18 uhlíkách. Prvním krokem v biosyntéze steroidních hormonů je translokace cholesterolu do vnitřní

mitochondriální membrány. Zde je cholesterol přeměněn na pregnenolon enzymem P450 nebo štěpným enzymem postranního řetězce cholesterolu kódovaným genem CYP11A1 (Obrázek 3). Pregnenolon pak působí jako prekurzor všech steroidních hormonů a může difundovat mezi sousedními folikulárními buňkami a thekálními buňkami vaječnicků. Syntéza pokračuje přeměnou pregnenolonu na androstenedion enzymy CYP17A1 a 3 β -HSD přes meziprodukt dehydroepiandrosteron. Androstenedion může být přeměněn na jiné androgeny, jako je testosteron a dihydrotestosteron, nebo může difundovat do buněk granulózy přes bazální laminu. V buňkách granulózy je androstenedion přeměněn na estron enzymem CYP19A1, kterému se také říká aromatáza. Estron je poté převeden na estradiol enzymem 17 β -HSD (Fuentes, Silveyra, 2019).



Obrázek 3 Biosyntéza estradiolu (Převzato z: Fuentes, Silveyra, 2019)

Všechny steroidní hormony jsou odvozeny od cholesterolu, proto nejsou rozpustné v plazmě ani jiných tělesných tekutinách. Důsledkem toho jsou všechny steroidní hormony vázány na transportní bílkoviny, které zvyšují jejich biologický poločas a zajišťují jejich distribuci. Proteinově vázané steroidy jsou v rovnováze s malou frakcí volných steroidů, které jsou „aktivní“. Steroidy mohou působit rychle, vazbou na buněčné povrchové receptory, nebo pomalu, vazbou na cytoplazmatické nebo nukleové receptory, a nakonec aktivovat transkripci genu (Holst et al., 2004).

Estradiol společně s testosteronem se váže na globulin vázající pohlavní hormony — *sex hormone binding globulin* (SHBG). Přibližně 25 % degradovaného steroidního hormonu je vylučováno žlučí a následně stolicí a zbylých asi 75 % je vylučováno močí. Biologický poločas estradiolu je kratší než 20 minut (Holst et al., 2004).

Estrogeny jsou tvořeny i u mužů, ale ve velmi malém množství. Jejich koncentrace je přibližně o čtyři pětiny menší než u žen, které nejsou těhotné. Sertoliho buňky ve varlatech přeměňují malé množství testosteronu na estrogen. Také v játrech se z testosteronu a androstenediolu mohou vytvářet estrogeny (Holst et al., 2004). Estrogeny u mužů hrají důležitou roli v pohlavních funkcích. Estradiol, převládající forma estrogenu, je významný například z hlediska spermatogeneze (Schulster et al., 2016).

1.2 Vliv a účinky estrogenu

Estrogen způsobuje u žen fyzické změny a je velmi důležitý při reprodukci. K fyzickým změnám dochází v období puberty a můžeme sem zahrnout růst prsou, růst pubického a podpažního ochlupení a začátek menstruačního cyklu. Estrogeny jsou důležité pro včasný vývoj nejen primárních a sekundárních pohlavních znaků, ale také pro embryonální a fetální vývoj mozkových sítí.

Je stále více důkazů toho, že estrogení syntéza a signalizace může být jak tkáňově, tak buněčně specifická. Z toho se dá soudit, že estrogeny nejsou pouze ženskými pohlavními hormony pro vývoj a funkci pohlavních orgánů. Estrogeny mají funkci i v jiných tkáních, jako jsou játra, srdce, svaly, kosti a mozek (Cui et al., 2013).

Estrogen ovlivňuje plasticitu a přežití buněk mozku dospělého. V průběhu minulého století se celková doba života žen zvýšila, ale věk, ve kterém žena dochází k období menopauzy, zůstává konstantní. To znamená, že ženy nyní mohou žít více než třetinu svého života v hypoestrogenním postmenopauzálním stavu. Dopad dlouhodobé hypoestrogenicity je zdravotním problémem, protože ženy mohou trpět zvýšeným rizikem kognitivní dysfunkce a neurodegenerace v důsledku různých onemocnění. Vědecké studie naznačují, že estrogen vykazuje kritické ochranné účinky proti neurodegenerativním stavům, jako je Alzheimerova choroba a mrtvice (Dubal, Wise, 2002).

Estrogen má také velmi významný účinek na kosti, svaly, šlachy a vazy. Posiluje svalovou hmotu a její pevnost a zvyšuje obsah kolagenu v pojivových tkáních. Na rozdíl od kostí a svalů, kde tento hormon zlepšuje jejich vlastnosti, ve šlachách a vazech snižuje tuhost, a to

přímo ovlivňuje jejich výkonnost. Vysoká hladina estrogenu tedy může zvýšit náchylnost žen k poškození vazů (Chidi-Ogbolu, Baar, 2019).

U lidí vznikají postupným stárnutím pozorovatelné strukturální a funkční změny, které se projevují na různých orgánech. Nejvíce jsou viditelné na kůži. Estrogeny mají významný vliv na fyziologii kůže, modulují epidermální keratinocyty, dermální fibroblasty a melanocyty, a také vlasové folikuly a mazové žlázy. Stárnutí kůže může být významně zpožděno podáváním estrogenu. Studie prokázaly, že estrogeny mají mnoho prospěšných a ochranných funkcí ve fyziologii kůže. Bylo také dokázáno, že urychlují hojení kožních ran. Ženy v těhotenství, které mají fyziologicky zvýšenou hladinu estrogenu, pozorují zlepšení zánětlivých kožních poruch, kterou je například lupenka (Thornton, 2007).

V menopauze, kdy se mimo jiné snižuje hladina estrogenu v séru žen, se hormonální změny projevují zejména na kůži. Postmenopauzální příznaky, kterými jsou například ztráta strukturální architektury a zvýšená náchylnost k poškození kůže, jsou rychle patrné. Studie ukázaly, že deprivace estrogenů v postmenopauzálních stavech urychluje řadu kožních změn, včetně suchosti, atrofie, jemného vrásknění a špatného hojení ran (Rzepecki et al., 2019).

Částečný vliv mají také estrogeny na návaly horka v období menopauzy. Návaly horka, definované jako přechodné pocity intenzivního tepla, pocení, úzkosti a zimnice, trvající 1-5 minut, představují jeden z nejčastějších příznaků menopauzy. Střední doba trvání příznaků je asi 4 roky, přičemž některé mohou trvat až 20 let. V tomto případě se jedná o to, že estrogeny stimulují produkci serotoninu a endorfinů. Po menopauze dochází ke snížení hladiny serotoninu o 50 %, což má za následek zvýšení hladiny norepinefrinu, který narušuje hypotalamický termostat (Bansal, Aggarwal, 2019).

1.3 Estrogenní receptory

Estrogeny působí prostřednictvím 2 typů estrogenních receptorů (ER), jaderných a membránových. Do klasických jaderných receptorů řadíme ER α a ER β . Druhým typem jsou membránové receptory na povrchu buněk, GPR30 a ER-X. Oba tyto typy estrogenních receptorů jsou exprimovány v periferních tkáních a mozku a jsou rozděleny podle buněčné a tkáňové specifity. Například estrogeny z vaječníků hrají hlavní roli v regulaci reprodukčního systému, jako je reprodukční počátek, plodnost a estrální cyklus, kdy působí převážně prostřednictvím interakce s jadernými estrogenními receptory. Naopak před neurálními poškozeními mohou chránit mozkové estrogeny (Cui et al., 2013).

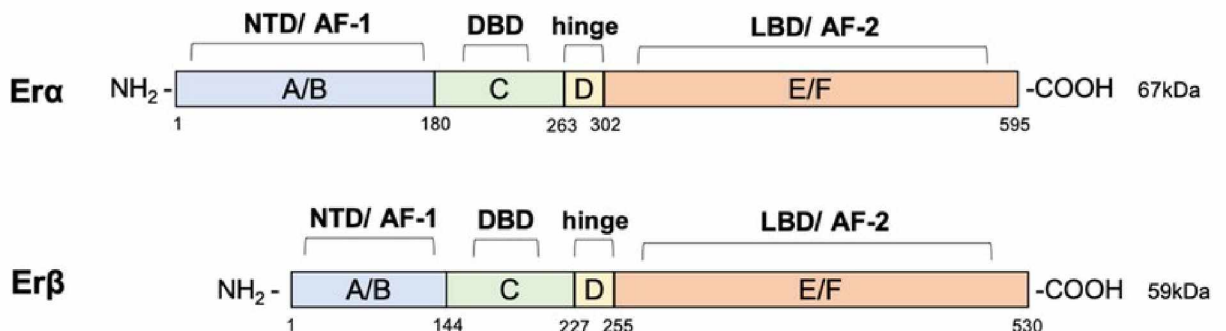
Přestože oba typy ER převádějí estrogenní signály v různých orgánech na velké množství fyziologických odpovědí, každá z těchto drah trvá jinou dobu. Jaderné ER iniciují biologické jevy zpomalně, například v hodinách nebo dokonce dnech, zatímco ER buněčné membrány spouští intracelulární signalizační kaskádovou reakci mnohem rychleji, a to přibližně v sekundách (Cui et al., 2013).

ER α a ER β jsou kódovány samostatnými geny, umístěnými na různých chromozomech (Tabulka 1). U lidí je ER α kódován genem ESR1, který se nachází na chromozomu 6, lokus 6q25.1. ER β je naopak kódován genem ESR2 umístěným na chromozomu 14, lokus 14q23.2 (Fuentes, Silveyra, 2019).

Tabulka 1 Základní charakteristiky estrogenních receptorů (Sliva, 2010)

	ER- α	ER- β
synonymum	NR3A1	NR3A2
lokace na chromozómu	6q25.1	14q23.2
gen	ESR1	ESR2
počet aminokyselin	595	530

Celková délka ER α je 595 aminokyselin (67 kDa). ER β má délku 530 aminokyselin (59 kDa). Struktura estrogenních receptorů ER α a ER β , které jsou členy superrodiny jaderných hormonálních receptorů, sestává z šesti různých funkčních a strukturálních domén (Obrázek 4). Tyto domény se nazývají A/B, C, D a E/F a jsou přítomny v obou strukturách receptoru. Každá doména má schopnost vázat se na jinou strukturu. Vazebnou oblast pro estrogen obsahuje doména vázající ligand, která se značí E/F. Oblast A/B představuje amino-koncovou doménu, díky které dochází ke zprostředkování vazby na cílové sekvence. Hlavní rozdíl mezi ER α a ER β proteiny je v tom, že ER β má kratší amino-koncovou doménu (Fuentes, Silveyra, 2019).



Obrázek 4 Struktura estrogenních receptorů (Fuentes, Silveyra, 2019)

Jak ER α , tak ER β jsou v lidském těle prezentované v různých tkáních. ER α se vyskytují v gonadálních orgánech, kam řadíme dělohu, vaječníky, prostatu, varlata a prsa. V menší míře jsou přítomny také v jiných tkáních, jako jsou kosti, játra, ledviny, dále jsou také v mozku nebo tukové tkáni. ER β jsou na rozdíl od ER α primárně exprimovány v nongonadálních tkáních: v tlustém střevě, kostní dřeni, plicích, močovém měchýři, mozku či vaskulárním endotelu (Cui et al., 2013).

V mozku jsou široce zastoupeny oba typy ER, ER α i ER β . Vyskytují se v neuronech i gliových buňkách. Přestože se tyto typy ER v mnoha oblastech mozku vyskytují společně, míra exprese se značně liší. ER α je více zastoupen v hypothalamu a amygdale, klíčových oblastech zapojených do neuroendokrinního systému. Dále pomáhá regulovat autonomní nervový systém a emoční reakce. Hladiny ER β jsou nejvyšší v hipokampu, v tenké vrstvě šedé hmoty mozkové zvané *claustrum* a mozkové kůře, nižší v hypothalamu (Cui et al., 2013).

Estrogenní receptory můžeme dávat do souvislosti s různými onemocněními, například s rakovinou prsu. Zde existují dva různé typy působení. V prvním typu vazba estrogenů na ER stimuluje proliferaci buněk mléčné žlázy, navyšuje počet cílových buněk v tkáni, zvyšuje dělení buněk a syntézu DNA. To zvyšuje riziko replikačních chyb, což může vést ke vzniku škodlivých mutací, které narušují normální buněčné procesy, kterými jsou například apoptóza, buněčná proliferace nebo oprava DNA. Ve druhém typu působení vede metabolismus estrogenu k produkci genotoxických vedlejších produktů, které by mohly přímo poškodit DNA, což vede k bodovým mutacím. Studie dokázaly, že estrogen může působit prostřednictvím obou mechanismů a tím iniciovat nebo podporovat rakovinu prsu (Deroo, Korach, 2006).

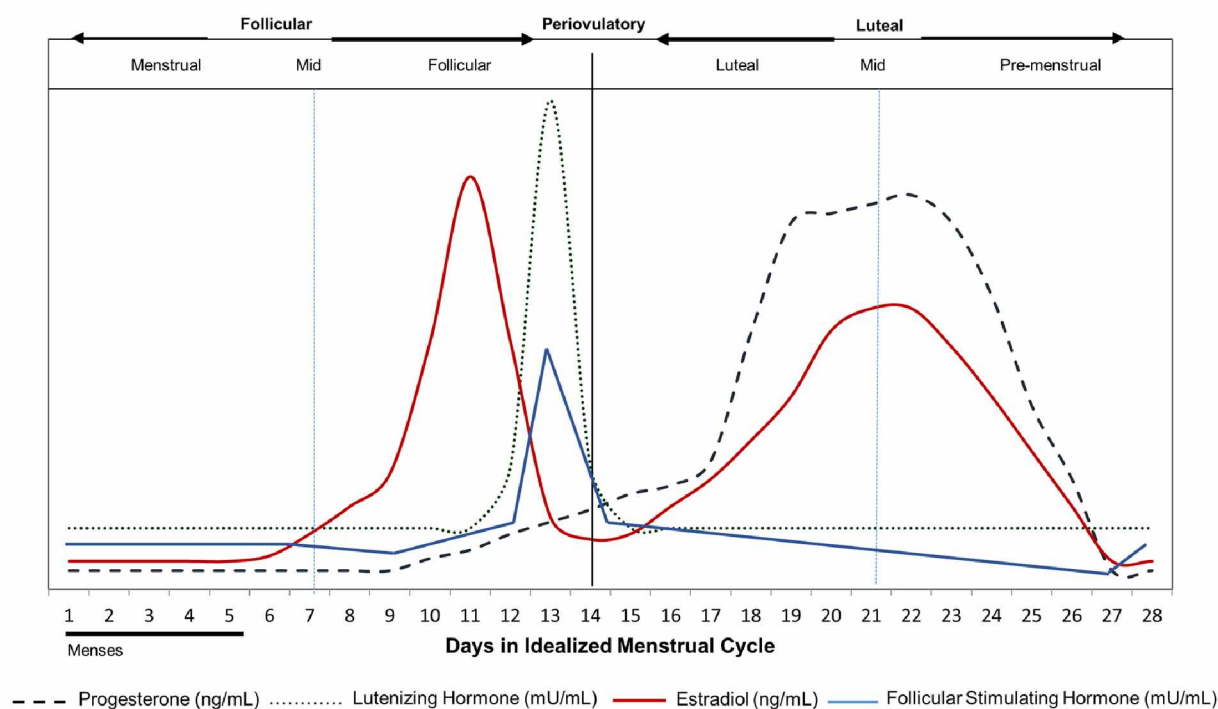
Přítomnost ER α je nejdůležitějším prediktorem prognózy karcinomu prsu. Tento ER je dlouhodobě označován jako prognostický nádorový marker pro tento typ rakoviny a zvýšené přežití je pozorováno u ER α – pozitivních pacientek, protože tyto nádory reagují na antiestrogenovou terapii (Burns, Korach, 2012).

1.4 Estrogeny v průběhu menstruačního cyklu, při těhotenství a porodu

Reprodukční systém ženy na rozdíl od mužů vykazuje cyklické změny, které můžeme považovat za přípravu na oplodnění a následné těhotenství. U žen se tyto cyklicky se opakující změny nazývají menstruační cyklus. Délka cyklu je proměnlivá, u každé ženy se může lišit, ale průměrná hodnota je 28 dní. Nejvýraznějším rysem je periodické vaginální krvácení, ke kterému dochází při vylučování děložní sliznice. Tato část cyklu se označuje jako menstruace. Délka cyklu je pak počítána jako doba od začátku jedné menstruace do počátku druhé.

Ženy, u kterých je interval menstruačního cyklu kratší než 21 dní, jsou označovány jako polymenorrheické. Naopak když dochází k prodloužení cyklu, který pak trvá více než 35 dní, říká se jim oligomenorrheické. Typický objem krve ztracený během menstruace je přibližně 30 ml. Za abnormální se považuje množství nad 80 ml. Cyklus není vždy pravidelný. Nejvíce nepravidelný je obvykle kolem začátku a konce reprodukčního života. Tato období se označují jako menarche a menopauza (Reed, Bruce, 2018).

Menstruační cyklus lze rozdělit do dvou fází: folikulární nebo proliferační fáze a luteální nebo sekreční (Obrázek 5).



Obrázek 5 Menstruační cyklus (Draper et al., 2018)

Folikulární fáze trvá od prvního dne menstruace do ovulace, přibližně 14 dní. Tuto fázi charakterizují nižší teploty na grafu bazální tělesné teploty, a hlavně zde dochází k vývoji ovariálních folikulů. Folikulogeneze začíná během posledních dnů předcházejícího menstruačního cyklu a končí uvolněním zralého folikulu při ovulaci (Reed, Bruce, 2018).

Tuto fázi velice ovlivňuje estrogen, konkrétně 17 β -estradiol. Ke zvýšení tohoto hormonu dochází up regulací receptorů folikulostimulačního hormonu (FSH) ve folikulu na začátku cyklu. Zvýšené množství 17 β -estradiolu následně poskytne negativní zpětnou vazbu přední hypofýze, a tím dochází ke snížení produkce FSH a luteinizačního hormonu (LH). Účelem tohoto hormonu v proliferační fázi je také nárůst endometriální vrstvy dělohy. 17 β -estradiol je v této fázi rovněž velice důležitý z hlediska tvorby kanálů v děložním čípku. Ty umožňují vstup případných spermií (Thiyagarajan et al., 2020).

K ovulaci dochází 14 dní před menstruací. Pouze během této doby poskytuje 17 β -estradiol pozitivní zpětnou vazbu pro produkci FSH a LH. Výsledkem je rozpad zralého folikulu a uvolnění oocytu. Hladina 17 β -estradiolu na konci ovulace klesá (Thiyagarajan et al., 2020).

Ve druhé fázi menstruačního cyklu dochází k sekundárnímu vzestupu hladiny 17 β -estradiolu. K jeho opětovnému snížení pak dochází na konci menstruačního cyklu. Sekundární vzestup estradiolu odpovídá nárůstu sérových hladin progesteronu a 17 α -hydroxyprogesteronu (Reed, Bruce, 2018). Progesteron stimulovaný LH je během této fáze dominantním hormonem pro přípravu žlutého tělíska a endometria kvůli možné implantaci oplodněného vajíčka. Po ukončení luteální fáze progesteron poskytuje negativní zpětnou vazbu přední hypofýze, a tím dochází ke snížení hladin FSH a LH a následně hladiny 17 β -estradiolu a progesteronu (Thiyagarajan et al., 2020).

Pokud dojde k oplodnění vajíčka, nastává doba těhotenství, která trvá 40 týdnů a počítá se od prvního dne poslední normální menstruace (Kota et al., 2013).

Metabolismus estrogenů během těhotenství u lidí a jiných vyšších primátů se liší od metabolismu ostatních druhů. Lidské placentě chybí enzym CYP 17, který je potřebný k přeměně progesteronu na estrogen. Produkce estrogenu v těhotenství je u člověka složitá. Fetální zóna nadledvin produkuje dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS), který může být ve fetálních játrech hydroxylován na 16-OH-DHEAS. 16-OH-DHEAS pak může být aromatizován placentou za vzniku estriolu, hlavního cirkulujícího estrogenu v těhotenství žen. Na rozdíl od negravidního stavu žen jsou vaječníky během pokročilejšího těhotenství menším zdrojem cirkulujících estrogenů. Estradiol a estron jsou syntetizovány placentární aromatizací

DHEAS z mateřských i fetálních zdrojů, ale více než 90 % estriolu pochází z 16-OH-DHEAS plodu (Weiss, 2000).

Koncentrace estriolu v séru a slinách se zvyšuje během posledních 4-6 týdnů těhotenství. Během posledních dvou pětín těhotenství jsou hladiny slinného estriolu u žen, které mají předčasný porod, vyšší než u žen, které mají porod ve fyziologickém termínu. Slinný estrogen byl navržen jako screening potenciálního rizika předčasného porodu (Weiss, 2000).

Estrogeny jsou nezbytné pro vývoj a funkci dělohy a také jsou zodpovědné za syntézu kontraktilních proteinů a regulačních enzymů nezbytných pro kontraktilitu dělohy. U předpubertálních dívek je děloha malá. Teprve po vylučování estrogenu se děloha zvětšuje a je schopná reagovat na stimulanty inhibitory kontrakcí. Estrogen zvyšuje koncentraci receptorů pro oxytocin a α -adrenergní látky, které modulují membránové vápníkové kanály. Estrogeny jsou rozhodující pro intracelulární komunikaci. Navyšují syntézu konexinu 43 a tím tvorbu mezerových spojů v myometriu. To umožňuje koordinované kontrakce dělohy. Estrogen také stimuluje produkci prostaglandinů, které stimulují děložní kontrakce (Weiss, 2000).

2. KLIMAKTERIUM

2.1 Definice klimakteria

Délka života ženy, která je okolo 80 let, značně převyšuje její reprodukční věk, a proto žena prožívá asi třetinu svého života v endokrinní insuficienci. Klimakterium, někdy též označované jako přechod, je období v životě ženy, kdy dochází k postupnému snižování funkcí vaječnicků. Nastává okolo 45. roku věku ženy, je to však velmi individuální. Začátek tohoto období může být ovlivněn například prodělanými chorobami, jídelníčkem či rodinou dispozicí. Někdy může nastat období klimakteria uměle, a to v případě gynekologické operace, kdy dojde k odstranění vaječnicků (Jeníček, 2001). Může dojít také k předčasnému selhání vaječnicků, které je definováno jako menopauza před dosaženým 40. rokem ženy. Tento případ může být spojen s toxickou expozicí, chromozomální abnormalitou nebo autoimunitní poruchou. V některých případech je to však i bez známé příčiny (Dalal, Agarwal, 2015).

Celkově se s tímto tématem pojí mnoho termínů a pojmů, jejichž definice se postupem let neustále upřesňuje. Na prvním kongresu Mezinárodní společnosti pro menopauzu v roce 1976 byla snaha formálně definovat vhodnou terminologii v období klimakteria, používat ji a více prosazovat. Následně v roce 1981 vznikla vědecká skupina Světové zdravotnické organizace pro výzkum v menopauze, která v tomto roce zveřejnila počáteční doporučení týkající se nomenklatury pro pojmy jako je perimenopauza, menopauza a postmenopauza. V následujících letech byly definice ještě několikrát upřesňovány (Sherman, 2005).

Pojem perimenopauza popisuje velice obtížně definovatelné časové období, kdy žena prožívá poslední roky reprodukčního života. Perimenopauza začíná prvním nástupem menstruační nepravidelnosti a končí po prvním roce amenorey (Santoro, 2016). Perimenopauza může trvat různě dlouhou dobu, průměrem jsou čtyři roky. Obvykle můžeme toto období rozdělit do dvou fází, a to na časnou a pozdní fázi. Časná fáze je definována příležitostně vynechanými cykly. Druhá fáze je pak charakterizována větší menstruační nepravidelností, kdy období mezi jednotlivými menstruacemi trvá přes šedesát dní, ale i dvanáct měsíců (Delamater, Santoro, 2018).

Menopauza je definována až zpětně jako čas poslední menstruace a následujících dvanáct měsíců. Postmenopauza pak popisuje období po menopauze (Dalal, Agarwal, 2015).

V menopauze dochází k jistým hormonálním a fyziologickým změnám, které vycházejí především z poklesu funkce vaječníků. Byly objeveny různé markery určující stárnutí vaječníků, ze kterých pak můžeme vyvodit přechod do menopauzy. K tomu se používá například FSH. Hodnocení tohoto gonadotropinu má ale svá omezení vzhledem k jeho nepřímé korelaci s poklesem funkčnosti vaječníků. K vyhodnocení přechodu do menopauzy jsou využívány i jiné laboratorní markery, jako je estradiol a anti-mulleriánský hormon (viz dále)(Delamater, Santoro, 2018).

Ve vaječnicích dochází k vyčerpání vaječnickových folikulů. Vaječník tedy již není schopen reagovat na hormony hypofýzy, což jsou FSH a LH, a přestává produkovat estrogen a progesteron. Produkce androgenu z vaječniku však nadále pokračuje. Ženy v menopauze mají i nadále nízkou hladinu cirkulujících estrogenů, zejména z periferní aromatizace androgenů ve vaječnicích a nadledvinách. Protože tuková tkáň je hlavním místem aromatizace, obezita velmi ovlivňuje následky menopauzy. V reakci na selhání vaječníků a absenci jejich negativní zpětné vazby stoupá hladina FSH. Neprůchodnost zejména buněk granulózy folikulárním aparátem vede ke snížené produkci estrogenu a inhibinu, což má za následek zvýšené hladiny FSH. Vyšší hladina FSH je u žen hlavním znakem menopauzy (Dalal, Agarwal, 2015).

Jako další se může vyšetřovat hladina anti-mulleriánského hormonu (AMH). Podobně jako inhibin je to peptid, který je produkován rostoucími folikuly vaječniku a je biologicky přijatelným markerem ovariální rezervy. Bylo totiž zjištěno, že AMH se v průběhu reprodukčního života ženy snižuje a přímo odráží ovariální folikulární rezervu. Dvěma naměřenými hladinami tohoto hormonu s časovým rozestupem lze stanovit rychlost změny, která předpovídá věk menopauzy během následujících čtyř let, což je jen o málo lepší, než je tomu u sledování samotné menstruační cykličnosti. Ukázalo se, že AMH je v předpovědi času menopauzy přesnější než FSH, estradiol nebo inhibin a je do značné míry nezávislý na indexu tělesné hmotnosti (BMI), rase nebo etnickém původu pacientky. Pro klinickou praxi však v této době nejsou dostatečně citlivé testy, které by zvýšily prediktivní hodnotu AMH. Proto i když zůstává slibným markerem, AMH se v současné době nedoporučuje jako rutinní diagnostický test na perimenopauzu (Delamater, Santoro, 2018).

Příznaky menopauzy může způsobit i snížení produkce estrogenu ve vaječniku. Kromě toho může být předčasné selhání vaječníků způsobeno jakýmkoli procesem, který snižuje počet oocytů ve vaječniku. Chemoterapie například může snížit ovariální rezervu a ovlivnit stromální funkci vaječníků a produkovat méně estrogenu (Zhang et al., 2013).

2.2 Příznaky klimakteria

V nedávné době byly provedeny populační a epidemiologické studie žen v menopauze, které poskytují informace o incidenci, prevalenci a závažnosti několika symptomů menopauzy. Tři příznaky, které mají souvislost s menopauzou jsou vazomotorické příznaky, vaginální suchost a s tím spojenou dispareunii a potíže se spánkem. Do seznamu byly následně přidány ještě nepříznivé nálady a deprese (Santoro et al., 2015).

Vazomotorické příznaky, známé také jako návaly horka, jsou popisovány jako náhlé a velmi intenzivní pocity tepla vyskytující se v oblasti obličeje, krku nebo hrudi. Někdy jsou tyto návaly následovány zimnicí (Delamater, Santoro, 2018). Vasomotorické příznaky trápí většinu žen během klimakteria, i když jejich závažnost, frekvence a délka trvání jednotlivých návalů horka se u žen značně liší. Tyto návaly horka uvádí až 85 % žen v menopauze. U 55 % žen jsou přítomny ještě před nástupem menstruační nepravidelnosti, perimenopauzy. Jejich výskyt a závažnost se postupem času zhoršuje a vrcholí v pozdní fázi menopauzy. Průměrné trvání návalů horka je podle analýzy Melbourne Women's Health Project asi 5,2 let. Tato studie byla vypracována na základě pozorování 438 žen. Analýza vytvořená z deseti různých studií, které dohromady zahrnovaly 35 445 žen, potvrdila, že návaly horka trvají průměrně čtyři roky. Nejobtížnější příznaky začínají většinou asi rok před poslední menstruací a následně klesají (Santoro et al., 2015).

Fyziologické mechanismy, které jsou příčinou vazomotorických příznaků, zatím nejsou plně objasněny. Vychází pravděpodobně z hypotalamu a mají za následek zvýšenou tělesnou teplotu, rychlejší metabolismus a vyšší teplotu kůže. U žen pak dochází k periferní vazodilataci a pocení. Přestože v době návalu horka často dochází k nárůstu LH, není to příčinou. Vasomotorické příznaky se totiž vyskytují i u žen, kterým byla odstraněna hypofýza. Jakou přesnou roli v tomto hraje estrogen zatím není známo (Dalal, Agarwal, 2015).

Uvádí se různé rizikové faktory, které jsou propojené se zvýšením výskytu návalů horka. Souvislost byla nalezena u obezity, etnického původu, nižšího socioekonomického stavu, přítomnosti premenstruačního syndromu, sedavého způsobu života a kouření (Bansal, Aggarwal, 2019).

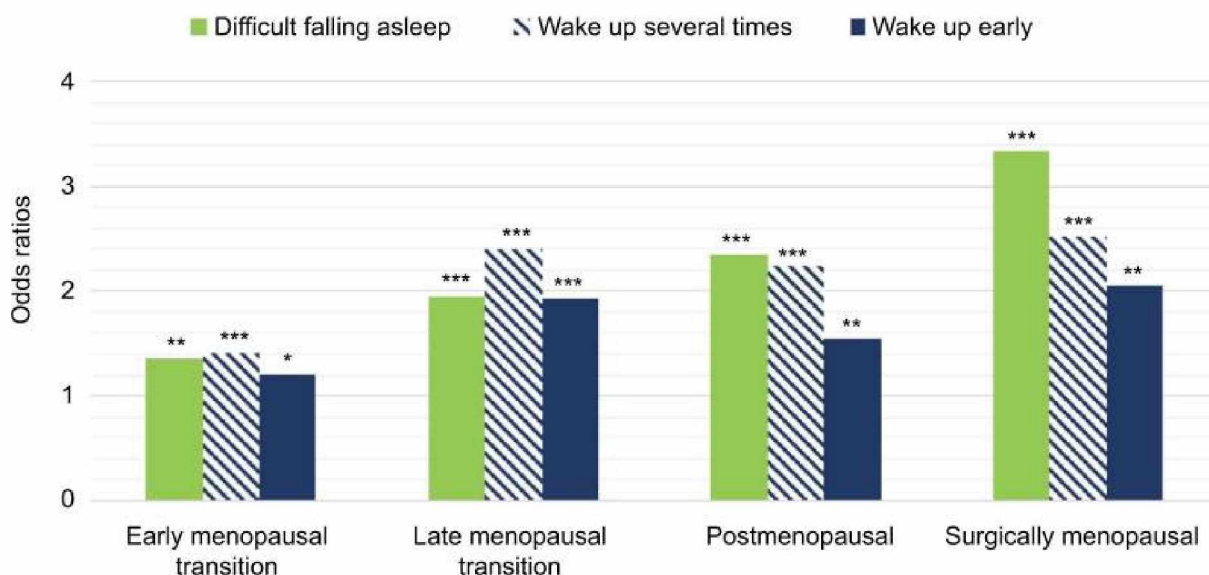
Jako další příznaky klimakteria jsou uváděny již zmíněné vaginální potíže. Urogenitální tkáně jsou mimořádně citlivé na estrogen a kolísání jeho hladiny, k čemuž dochází právě v tomto období. Trvale nízké hladiny tohoto hormonu v postmenopauze mohou způsobovat křehnutí

těchto tkání a další nepříjemné symptomy. Několik studií potvrzuje, že přibližně 27-60 % žen uvádí středně závažné až závažné příznaky vaginální suchosti nebo dyspareunie v souvislosti s menopauzou. Kromě vaginální atrofie může také dojít ke zúžení a zkrácení vagíny a prolapsu dělohy. To vede ve vysoké míře k dyspareunii. Močový trakt dále obsahuje estrogenní receptory v močové trubici a močovém měchýři. Ztráta estrogenu v tomto případě může vést k močové inkontinenci neboli úniku moči (Santoro et al., 2015).

Souhrn příznaků vaginální suchosti, podráždění a dysurie byl pojmenován termínem genitourinární syndrom menopauzy. Na rozdíl od návalů tepla či nepříznivé nálady, které se časem zlepšují, se vaginální suchost, podobně jako potíže se spánkem, nezlepší bez konkrétní léčby (Santoro, 2016).

Dalším z hlavních příznaků klimakteria jsou poruchy spánku. Nespavost a únava jsou nejčastějšími příznaky postmenopauzálních žen. Podle studie Study of Woman's Health Across the Nation (SWAN) se prevalence poruch spánku zvyšuje s věkem. Tato prevalence je velice variabilní a pohybuje se od 16 % do 42 % u žen před menopauzou, od 39 % do 47 % u žen v perimenopauze a od 35 % do 60 % u žen v postmenopauze. Mezi příznaky poruchy spánku, na které si ženy v období klimakteria nejvíce stěžují, se řadí poruchy usínání, časté noční buzení a brzké ranní probuzení. Etiologie tohoto problému u žen v období klimakteria dosud není jasná. Mezi potenciální faktory však patří samotná menopauza, stárnutí, vazomotorické příznaky, deprese, úzkost a mnoho dalších příčin souvisejících se zdravotním stavem ženy, jako například kardiovaskulární nebo endokrinní onemocnění, medikace a psychosociální faktory (Lee et al., 2019).

Dlouhodobá studie SWAN sbírající data po dobu osmi let od více než 3 000 žen ukázala, že obtíže se spánkem, konkrétně časté buzení, se zvýšily zejména s přechodem žen do menopauzy (Obrázek 6). Studie potvrdila data, že největší pravděpodobnost potíží se spánkem měly ženy, které přešly do menopauzy v důsledku chirurgického zákroku a nepodstupovaly hormonální terapii (Baker et al., 2018).



Obrázek 6 Poruchy spánku v období klimakteria (Baker et al., 2018)

Poslední příznaky klimakteria jsou nepříznivé nálady a deprese. Bylo zjištěno, že větší výskyt depresivních nálad se vyskytuje u žen, které mají pozdní přechod do menopauzy. Nejčastěji se tyto příznaky vyskytují u perimenopauzálních žen. Zajímavostí je, že ženy, u kterých se vyskytovaly úzkostné stavy na počátku přechodu, prožívaly takové stavy konstantně v průběhu celého přechodu do menopauzy. Ale u žen s nízkým výskytem příznaků na počátku byla větší pravděpodobnost, že budou mít velmi úzkostné stavy v pozdějších fázích menopauzy (Santoro, 2016).

Deprese během perimenopauzy je pravděpodobně způsobena částečně kolísajícími a následně klesajícími hladinami estrogenu. Steroidní hormony, jako je právě estrogen, působí v centrálním nervovém systému pomocí různých mechanismů. Stimulují například syntézu neurotransmiterů, expresi receptorů a ovlivňují permeabilitu membrány. Estrogen zvyšuje účinky serotoninu a norepinefrinu, které jsou považovány za neurotransmitery nejvíce související s fyziologickou příčinou deprese. Estrogen také snižuje aktivitu monoaminoxidázy v centrální nervové soustavě, čímž brání rozpadu serotoninu a norepinefrinu. Kromě toho estrogen zvyšuje syntézu serotoninu a také zvyšuje aktivitu norepinefrinu v mozku. Přestože přesné mechanismy dosud nejsou známy, v důsledku kolísající hladiny estrogenu se může měnit regulace serotoninu a norepinefrinu. To pravděpodobně může přispívat k depresím u žen při přechodu do menopauzy (Dalal, Agarwal, 2015).

Mezi nezávislé rizikové faktory související s rozvojem depresivních nálad během přechodu do klimakteria patří špatný spánek, stresující životní události, vyšší index tělesné hmotnosti, kouření, mladší věk a rasa. Například Afroameričané mají dvakrát vyšší pravděpodobnost depresivních nálad. Vyskytla se teorie kaskády, ve které návaly horka vedou k poruchám spánku a poté k denní únavě, špatné kvalitě života, a nakonec k depresivním příznakům (Santoro, 2016).

Je důležité odlišit depresivní příznaky od těžké deprese, což už je velmi závažná psychiatrická diagnóza. Deprese je mnohem závažnější poruchou ve srovnání s depresivními příznaky. Je diagnostikována pěti nebo více rozhodujícími příznaky (Tabulka 2), které se musí vyskytovat po dobu nejméně dvou týdnů (Santoro, 2016).

Tabulka 2 Příznaky těžké deprese (Zdroj dat: Santoro, 2016)

Příznaky těžké deprese	
Musí být přítomen alespoň jeden z příznaků	Depresivní nálada
	Ztráta potěšení nebo zájmu u většiny nebo všech činností
Musí být přítomny čtyři nebo více z následujících příznaků	Nespavost nebo hypersomnie
	Změna chuti k jídlu nebo hmotnosti
	Psychomotorická retardace nebo neklid
	Nízká energie
	Špatné soustředění
	Myšlenky na bezcennost
	Opakované myšlenky na smrt nebo sebevraždu

2.3 Léčba v období klimakteria

Pro postmenopauzální ženy nebo pacientky s hypogonadismem je doporučováno zavedení substituční terapie estrogenu. V tomto případě je produkce folikulárního estrogenu regulována komplexním souborem signálů, které synergizují za účelem dosažení optimální steroidogeneze. I přes to je velmi obtížné poskytnout optimální terapeutickou dávku pro dlouhodobou estrogenovou substituční terapii. Kromě toho je to spojeno se značným rizikem kardiovaskulárních chorob a rakoviny prsu (Zhang et al., 2013).

Farmakoterapii na zmírnění projevů klimakteria lze rozdělit na hormonální a nehormonální. Menopauzální hormonální terapie, nebo hormonální substituční terapie (HST), se skládá ze

skupiny přípravků s pohlavními hormony podávanými v případech nízké hladiny estrogenu. Při terapii se může podávat pouze estrogen nebo je možné užívat kombinaci estrogenu a progesteronu (Fait, 2019).

Hormonální terapie zahrnuje různá léčiva, jako další se mohou uvést tibolin, raloxifen a kombinace konjugovaného estrogenu a bazedoxifenu. Nelze říct obecně, jaký je pozitivní dopad hormonální terapie a její vedlejší účinky, protože každá látka má svůj vlastní profil rizika a přínosu. Pochopení atributů dostupných možností léčby je klíčem k optimalizaci léčby u jednotlivých pacientů (Palacios et al., 2019).

Důležité je, že hormonální terapie je součástí celkové strategie pro ženy v klimakteriu, která zahrnuje celková opatření v oblasti životního stylu. Žena by se měla zaměřit na podporu a udržení dobrého zdraví, což zahrnuje odvykání kouření, stravu s nízkým obsahem cukrů a tuků, pravidelnou fyzickou aktivitu, například rychlou chůzi, mírnou konzumaci alkoholu a správu hmotnosti, aby index tělesné hmotnosti byl menší než 30 kg/m². Terapeutický přístup k ženám přecházejícím do menopauzy má dvojí ale trvalý cíl, a to řešit počáteční příznaky a omezit dlouhodobé postmenopauzální nepříznivé symptomy. Vzhledem k tomu, že relativní důležitost těchto cílů se liší v závislosti na fázi menopauzy, musí být léčba přizpůsobena i tomuto kritériu (Palacios et al., 2019).

Bylo publikováno mnoho studií, které potvrdily nemálo výhod užívání hormonální substituční terapie. Podle nich se příznaky menopauzy, jako návaly horka, výkyvy nálad, noční pocení a snížené libido, zlepšují. Věk a délka období od menopauzy jsou nyní známy jako proměnné, které velmi ovlivňují poměr přínosů a rizik této léčby (Newson, 2016).

Estrogeny jsou primární aktivní složkou hormonální terapie a jsou uznávaným prostředkem pro léčbu klimakterických symptomů, zejména vazomotorických příznaků. Mezi používané estrogeny patří konjugované koňské estrogeny, syntetické konjugované estrogeny či estriol. Endogenní progesteron hraje zásadní roli v menstruačním cyklu, vyvolává sekreční transformaci endometria a udržuje těhotenství. Vzhledem k tomu, že dlouhodobá expozice endometria estrogenu zvyšuje riziko endometriální hyperplazie a rakoviny, jsou gestageny součástí systémové hormonální terapie u žen v menopauze s intaktní dělohou. Jako další se může podávat kombinace estrogenu a progestogenu (Palacios et al., 2019).

Stejně jako u každé terapeutické látky přináší menopauzální hormonální léčba určitá rizika a nežádoucí vedlejší účinky, které je třeba vzít v úvahu. Během užívání estrogenů se může objevit mastodynie, zadržování tekutin, nevolnost, křeče dolních končetin a bolesti hlavy.

Deprese, úzkost, plynatost a zvýšená chuť k jídlu jsou spojeny s gestagenními složkami. Při použití hormonální substituční terapie může být detekováno nežádoucí krvácení způsobené poklesem hladin hormonů. Dlouhodobé užívání této terapie, definované jako více než deset let, zvyšuje riziko rakoviny prsu o 10-30 %. Estrogeny neindikují rakovinu prsu jako onkogeny, ale mohou se stát promotorem jejího růstu. V roce 1997 zveřejnila Skupina pro spolupráci na hormonálních faktorech při rakovině prsu (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*) retrospektivní analýzu 51 epidemiologických studií a zjistila relativní riziko (RR) při různé délce použití hormonální substituční terapie. Při užívání po dobu maximálně pěti let bylo RR 1,023 za rok užívání a RR 1,35 při užívání delším než pět let. Po pěti letech od ukončení léčby bylo RR 1,0 nezávisle na délce užívání hormonální substituční terapie (Fait, 2019).

3. FYTOESTROGENY

Fytoestrogeny (FE) pochází z rostlin, jsou to jejich přirozené aktivní látky, které však u rostlin mají odlišnou úlohu než estrogenu u živočichů. Rostlinám FE zajišťují funkce obranné a ochranné, jako je posílení imunity, chrání rostlinu před různými patogeny nebo mají antioxidantní účinky. U vyšších živočichů, včetně člověka, mají schopnost navázat se na ER, přestože jejich chemická struktura není nijak výrazně podobná. Jejich společným znakem je fenolové jádro, které umožňuje vazbu na ER, což spouští následnou metabolickou aktivitu jako již zmíněný endogenní estrogen (Vrzáňová, Heresová, 2003).

Tyto rostlinné látky mohou působit také jinými způsoby, ne jenom přes ER. FE mohou například aktivovat serotoninergní receptory, ovlivnit tyrosinkinázy nebo syntetizovat cyklický adenosinmonofosfát (Desmawati, Sulastri, 2019).

3.1 Dělení fytoestrogenů

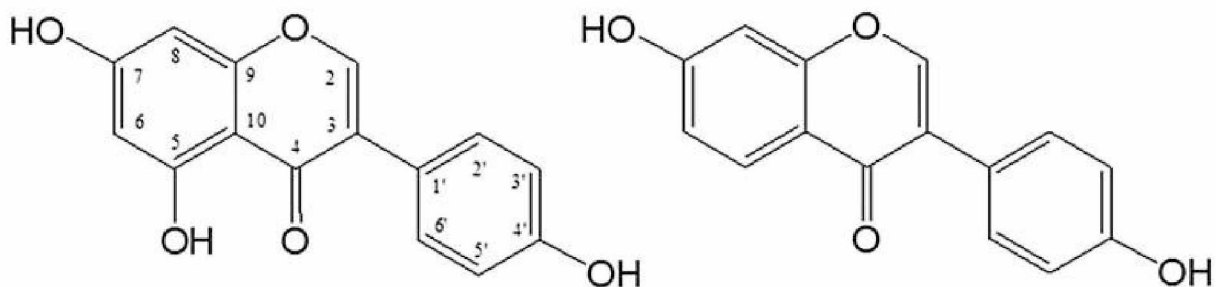
Fytoestrogeny mají mnoho představitelů, těmi nejdůležitějšími jsou isoflavonoidy, kumestany a lignany. Tyto jednotlivé substance patří k různým biochemickým třídám. Každá skupina má jiný estrogení účinek (Donát, 2006). Dají se také rozdělit na flavonoidy a non-flavonoidy. Flavonoidy zahrnují isoflavony, kumestany a prenylflavonoidy, lignany jsou non-flavonoidy (Křížová et al., 2019).

Nejvíce známou skupinou jsou isoflavonoidy, které nejsou v přírodě moc rozšířené. Jejich nejbohatším zdrojem je sója obsahující tři nejzákladnější FE skupiny isoflavonoidů. Tyto aglykony se nazývají daidzein, genistein a glycetin. Dále se isoflavony vyskytují v červeném jeteli, kde můžeme najít formononetin a biochanin A (Donát, 2006).

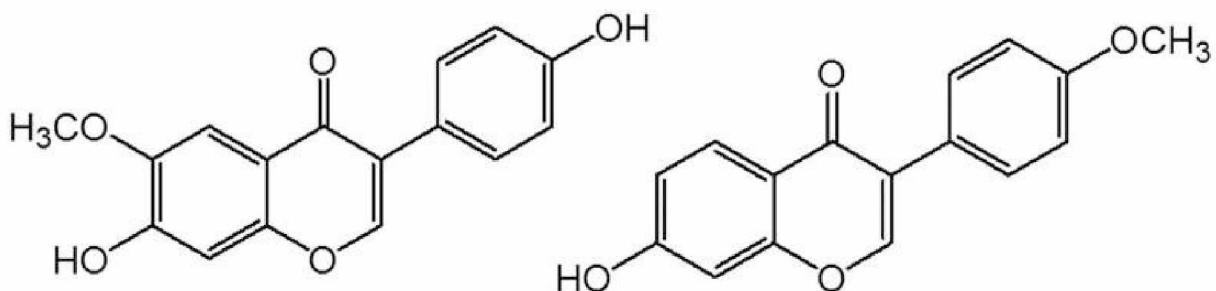
Mezi nejdůležitější biochemické třídy lignanů patří enterolacton a enterodiol, kumestrol se pak řadí mezi kumestany. Méně významné jsou pak lactonony, kam spadá zearalenon, a steroly s biochemickými třídami sitosterol A a sitosterol B (Donát, 2006).

3.1.1 Isoflavony

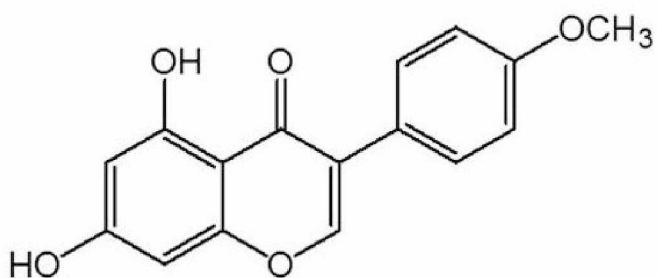
Mezi isoflavony řadíme genistein, daidzein (Obrázek 7), glycitein, formononetin (Obrázek 8) a biochanin A (Obrázek 9). Někdy se do této skupiny FE řadí i equol (Obrázek 10), což je metabolit daidzeinu. Není to však přírodní rostlinná sloučenina, ale pouze metabolický produkt střevních bakterií (Křížová et al., 2019).



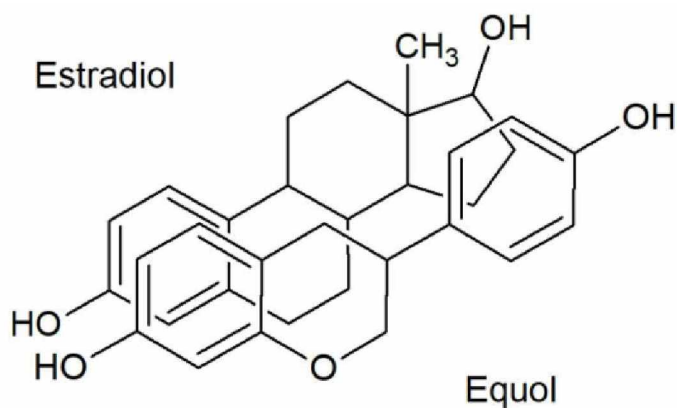
Obrázek 7 Chemická struktura genisteinu (vlevo) a daidzeinu (vpravo) (Spagnuolo et al., 2015)



Obrázek 8 Chemická struktura glyciteinu (vlevo) a formononetinu (vpravo) (Spagnuolo et al., 2015)



Obrázek 9 Chemická struktura biochaninu A (Spagnuolo et al., 2015)



Obrázek 10 Chemická struktura equolu a estradiolu (Křížová et al., 2019)

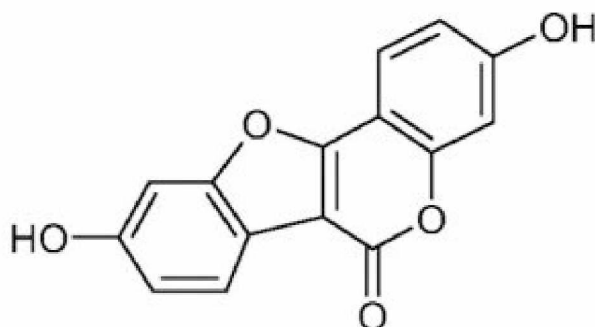
Isoflavony patří mezi sloučeniny s nejvíce vyjádřeným estrogením účinkem. Jejich hlavním zdrojem jsou luštěniny z čeledi *Fabaceae*, a to sója (*Glycine max*) jako zdroj daidzeinu, genisteinu a glyciteinu. Dále se isoflavony vyskytují v jeteli červeném (*Trifolium pratense*), který obsahuje formononetin a biochanin A. Isoflavony se mohou vyskytovat jako aglykony nebo glykosidy (Křížová et al., 2019).

Obsah isoflavonů závisí na části rostliny, stádiu růstu, podmínkách pěstování i způsobu uskladnění a následného zpracování. Sójové boby mají koncentraci isoflavonů přibližně 1,5 mg/g, potraviny ze sóji mají pak koncentraci obvykle nižší (Křížová et al., 2019).

Mnoho potravin z jihovýchodní Asie je fermentováno, což způsobuje převod isoflavonů na jejich aglykované formy. To je významné z hlediska vstřebávání ve střevě, protože aglykony se snadněji vstřebávají v tenkém střevě než jejich glykosidické formy. Prodloužená fermentace pak vede k dalším úpravám isoflavonů, zvyšuje se antioxidační potenciál a dochází také k tvorbě etherů izoflavonů kyseliny vinné. Sójové mléko se upravuje pomocí přehřáté páry (121 °C), dochází k hydrolýze a získání p-glykosidu. Mnoho z nich se hydrolyzuje na aglykony, které se vstřebávají opět v tenkém střevě. Naopak ve Spojených státech amerických a západní Evropě se sójová strava připravuje ze sójové mouky. V ní si isoflavony ponechají formu glykosidového esteru. Mouka se pak převádí na koncentráty a izoláty sójových proteinů. V těchto procesech se isoflavony v podstatě vytrácejí nebo převádějí dekarboxylací na glykosidový ester. Tyto formy isoflavonů se dostávají do tlustého střeva, kde jsou hydrolyzovány bakteriálními enzymy (Barnes et al., 2011).

3.1.2 Kumestany

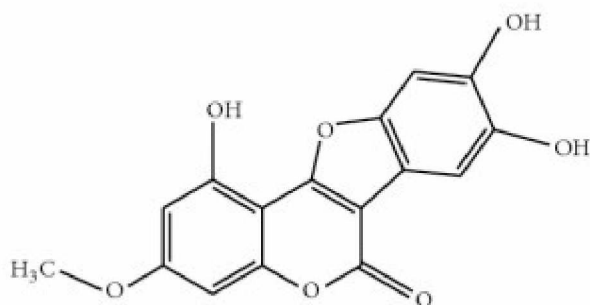
Kumestany jsou stejně jako isoflavony nejčastější estrogení sloučeninou v rostlinách. Ačkoliv bylo z rostlin izolováno velké množství kumestanů, ukázalo se, že pouze několik z nich má uterotropní aktivitu. Kumestrol (Obrázek 11) a 4'-metoxykumestrol jsou estrogení kumestany vyskytující se ve vojtěšce, jeteli a v jiných krmných rostlinách (Kurzer, Xu, 1997).



Obrázek 11 Struktura kumestrolu (Wang et al., 2008)

Nejvýznamnějšími zdroji kumestanů v potravinách jsou klíčky jetele a vojtěšky s obsahem kumestrolu 5,6 a 0,7 mg/g sušiny. Malá množství tohoto FE obsahuje také například hrách, semena různých druhů fazolí či klíčky sójových bobů. Metabolismus kumestanů nebyl zatím charakterizován (Kurzer, Xu, 1997).

Kumestany mají různé farmakologické vlastnosti, jako jsou antihemoragické, antiproteolytické a antifosfolipázové aktivity. Prokázalo se, že kumestany také snižují riziko rakoviny. Tradiční a bylinná lidová léčiva se spoléhají po dlouhou dobu na přirozeně se vyskytující kumestany z rostlin čeledi *Fabaceae* proti celé řadě nemocí. V tradiční čínské medicíně se kumestany používají k léčbě septického šoku a v indické ajurvédské medicíně k léčbě onemocnění jater, kožních nemocí a virových infekcí. Mezi kumestany se mimo jiné řadí i wedelolakton (WDL), přirozeně se vyskytující aktivní složka bylinného léčiva získaného z *Eclipta prostrata* a *Wedelia calendulacea* (Obrázek 12). V jihoamerické domorodé medicíně se hojně používá jako protijed na hadí uštknutí (Kaushik-Basu et al., 2008).



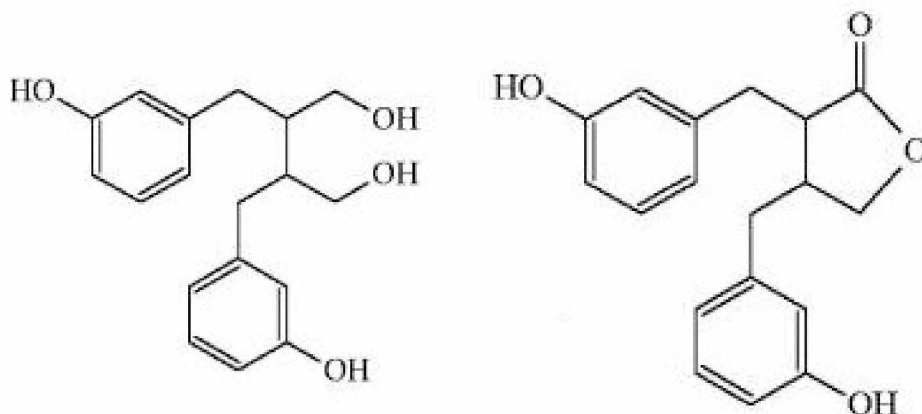
Obrázek 12 Chemická struktura wedelolaktomu (Xu et al., 2014)

WDL spolu s demethyl-wedelolaktone byly testovány jako látky proti toxickým účinkům v jaterních buňkách. Bylo také popsáno, že WDL a další sloučeniny z rostliny *Wedelia sinensis* blokují funkci androgenního receptoru a inhibují polymerázovou aktivitu viru hepatitidy C (Sarveswaran et al., 2012).

WDL je také možným léčivem pro prevenci a léčbu zánětlivých onemocnění a rakoviny, protože je silným selektivním inhibítozem 5-lipoxygenasy. Aktivitu tohoto enzymu inhibuje zachycováním radikálů kyslíku. Poznatky z několika studií odhalily, že buňky rakoviny prostaty nepřetržitě vytvářejí metabolity 5-lipoxygenasy a jejich inhibice specifickými inhibitory indukuje apoptózu jak v androgen-senzitivních tak i androgen-nezávislých rakovinných buňkách prostaty. Mají však minimální účinek na životaschopnost normálních, nenádorových epitelových buněk prostaty. Inhibice 5-lipoxygenasy aktivuje kaspázy a blokuje kaspázovou aktivitu specifickými inhibitory, což zabraňuje indukci apoptózy. To naznačuje, že tento typ apoptózy je závislý na kaspázách (Sarveswaran et al., 2012).

3.1.3 Lignany

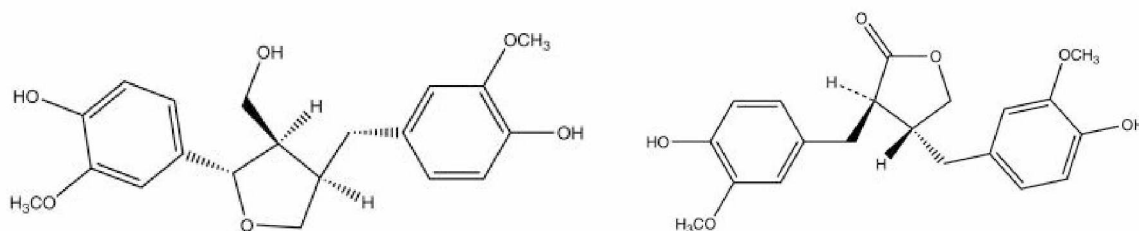
Lignany jsou polyfenolické, fytoestrogenní sloučeniny, o nichž je známo, že vykazují širokou škálu biologických funkcí. Mají slabé estrogenní a kardioprotektivní aktivity, antiestrogenní, antioxidantní, protizánětlivé či antikarcinogenní vlastnosti. Slabé estrogenní či antiestrogenní účinky lignanů jsou způsobeny odlišnými transaktivačními aktivitami ER mezi enterolignany enterodiolem a enterolaktone (Obrázek 13)(Brito, Zang, 2019; Carreau et al., 2008).



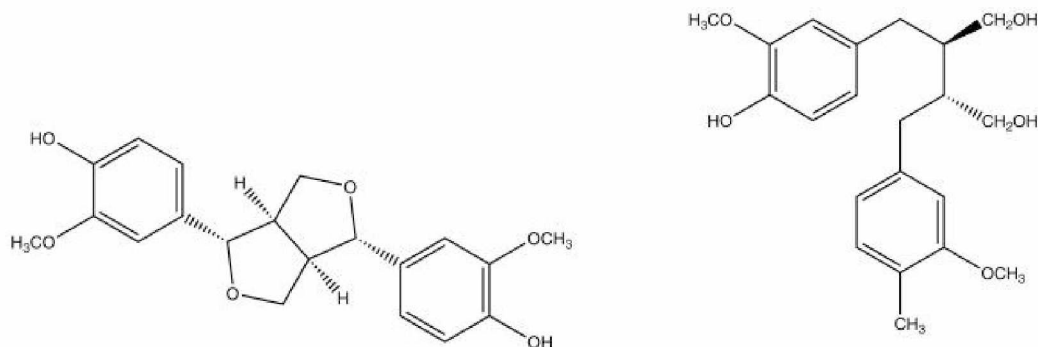
Obrázek 13 Chemická struktura enterodiolu (vlevo) a enterolaktomu (vpravo) (Clavel et al., 2005)

Enterolignany, někdy označované jako savčí lignany, jsou metabolity potravinových lignanů produkované lidskými střevními bakteriemi. Byli prokázány v lidské moči i plazmě (Peterson et al., 2010).

Monolignoly, odvozené od hydroxyskořicových kyselin, jsou buď dimerizovány na lignany v buňce nebo polymerizované do větších ligninových struktur v buněčné stěně. Tyto strukturně rozmanité sloučeniny se podílejí na obraně rostlin, poskytují jim ochranu před nemocemi a škůdci a případně se podílejí na kontrole růstu. Lignany a ligniny jsou však velmi odlišné látky o různých strukturách. Lignany jsou stereospecifické dimery monolignolů. Ligniny jsou naopak velké rostlinné racemické polymery. V rostlině se lignany obvykle vyskytují volné nebo vázané na cukry. Rostlinné lignany nejčastěji distribuované v potravinách jsou lariciresinol, matairesinol (Obrázek 14), pinoresinol a secoisolariciresinol (Obrázek 15) (Peterson et al., 2010).



Obrázek 14 Chemická struktura lariciresinolu (vlevo) a matairesinolu (vpravo) (Peterson et al., 2010)



Obrázek 15 Chemická struktura pinoresinolu (vlevo) a secoisolariciresinolu (vpravo) (Peterson et al., 2010)

3.2 Zdroje fytoestrogenů

V nynější době je známo více jak 300 rostlin, které obsahují nějaké deriváty FE. Malá množství těchto látek obsahují skoro všechny druhy ovoce a zeleniny, které běžně člověk konzumuje. Obsah a množství FE v potravinách jsou také značně ovlivněny původem, klimatickými podmínkami, zralostí surovin při sklizni a také například skladováním potravin v obchodech (Oborná et al., 2007).

Vikvovité rostliny jsou bohaté na isoflavonoidy. Jejich nejlepším zdrojem je již zmíněná sója luštinatá. Dále se vyskytují například v červeném jeteli a dalších rostlinách, používajících se v léčitelství, jako je kručinka barviřská či janovec metlatý. V menším množství jsou pak zastoupeny v žitě a jeho produktech, pivu a bourbonu. Mezi nověji nalezené zástupce patří rybíz a jiné drobné ovoce (Donát, 2006). V asijských zemích, kde jsou fermentované sójové produkty součástí běžné stravy, může úroveň příjmu isoflavonu činit přibližně 15-50 mg isoflavonů denně. V západních průmyslových zemích se uvádí, že příjem isoflavonu je méně než 2 mg denně, i když může být vyšší u žen právě v klimakteriu, které užívají sójové přípravky jako alternativu k hormonální substituční terapii. Dávky doporučené výrobcem se mohou u jednotlivých produktů lišit a uvádí se, že dosahují hodnot mezi 20 mg a 80 mg isoflavonu denně (Rietjens et al., 2017).

Lignany se vyskytují v řadě semen, v celých zrnech, luscích, zelenině a ovoci. Lidská strava je na ně však velmi chudá. Při zpracování pomocí modernějších technik mletí dochází k jejich odstranění společně se slupkami a vlákninou. Dalšími zdroji lignanů jsou rostlinné oleje. Mezi nejdůležitější zdroje se řadí lněný olej. Dále se pak vyskytují v celozrnném žitném pečivu, různých typech vlákniny a drobném ovoci (Donát, 2006). Lignany představují hlavní zdroj dietních fytoestrogenů ve stravě v západních zemích (Rietjens et al., 2017).

Kumestanů je celá řada, nejdůležitější z nich je kumestrol díky jeho estrogenní aktivitě. Vyskytuje se zejména ve vojtěšce, hlavním zdrojem jsou její klíčky (Donát, 2006). Mezi další jeho zdroje se pak řadí hrášek, fazole pinto a fazole lima (Rietjens et al., 2017).

Dále můžeme zmínit resveratrol, což je derivát stilbenu, který je obsažen například ve slupkách červené vinné révy (Donát, 2006).

Mezi další zdroje FE můžeme zařadit rýži, mrkev, brokolici, žampiony, česnek, nebo také kávu a čaj (Vrzáňová, Heresová, 2003).

3.3 Interakce fytoestrogenů s estrogenními receptory

Stejně jako estrogeny mají i FE ve své struktuře fenolové jádro, které zajišťuje vazbu na ER, nicméně jejich afinita k ER je na rozdíl od estrogenů nižší. Jejich metabolismus v těle je stejný jako u estrogenů. Vstřebávají se ve střevě a podléhají enterohepatálnímu cyklu. Konjugují s kyselinou glukuronovou a sírovou, tyto konjugáty jsou následně vyloučeny do moči a žluči a zde podléhají enterohepatické cirkulaci (Vrzáňová, Heresová, 2003).

Když se FE dostane do jádra cílové buňky dané tkáně, naváže se na ER. Váže se spíše na ER β , protože k tomuto typu receptoru má asi 5 \times větší afinitu než k ER α . ER β jsou převážně v kostech, plicích, prostatě, močovém měchýři, kůži nebo mozku. FE spolu s estrogeny mohou působit na kostní tkáň nebo adenohipofýzu, kde snižují hladinu gonadotropinů. Více ovlivňují FSH než LH a tím mohou ovlivnit změny nálad, spánek, deprese nebo také cévní změny, také mohou zmírnit návaly pocení a příznaky způsobené nedostatkem estrogenu. K ER α nemají tak vysokou afinitu, proto téměř nepůsobí na mléčnou žlázu a na dělohu (Vrzáňová, Heresová, 2003).

Bylo však prokázáno, že aktivace ER α v prsu a děloze zvyšuje proliferaci buněk nezbytnou pro růst a udržování tkáně, ale může také hrát roli při nekontrolovatelném růstu, zejména při nádorech prsu, které jsou závislé na ER α . Přibližně 70 % těchto receptorů reaguje na antiestrogenní terapii. Naopak ER β působí proti stimulaci buněčné proliferace zprostředkované ER α . Protože ER α a ER β mají různé role v genové regulaci, buněčné proliferaci a souvisejících zdravotních účincích, může jejich různý poměr a relativní hladina v tkáních ovlivňovat buněčnou odpověď na různé fytoestrogeny. Výsledkem je, že určitý fytoestrogen může mít odlišné účinky například v děloze, kde je hlavní izoformou ER α než v prostatě, kde je dominantní ER β (Rietjens et al., 2017).

Fytoestrogeny regulují expresi genů, jejich retenční doba je však krátká. Estrogeny a fytoestrogeny se chovají jako agonisté, při vysokých koncentracích však může dojít i k antagonismu. K tomu dochází v důsledku zablokování ER pro endogenní estrogeny. Pokud dojde v organismu k estrogennímu deficitu, FE mohou slabě působit jako estrogeny (Vrzáňová, Heresová, 2003).

Mnoho fytoestrogenů včetně sójového isoflavonu genisteinu a případně i ekvolu aktivuje estrogenní receptory spřažené s G proteinem. U buněčných linií rakoviny štítné žlázy, vaječníků, endometria a prsu aktivuje stimulace těchto receptorů s G proteinem estrogeny včetně genisteinu signální dráhu, která podporuje proliferaci, ačkoliv byla také popsána inhibice proliferace (Rietjens et al., 2017).

Isoflavonoidy mají velice významnou vlastnost, dokážou i snížit působení estrogenu. V játrech způsobují zvýšenou tvorbu SHBG. Globuliny pak v krvi váží estrogeny a androgeny a snižují tak jejich dostupnost ve tkáních (Vrzáňová, Heresová, 2003).

Kromě působení fytoestrogenů prostřednictvím estrogenních receptorů některé studie navrhly další možné způsoby působení. To zahrnuje například účinky genisteinu vedoucí k aktivaci AMP-aktivované proteinkinázy v buňkách vystavených genisteinu *in vitro*. Přesný mechanismus, který je základem této aktivace, nebyl zcela objasněn. Může ale souviset s genisteinem zprostředkovanou stimulací intracelulární produkce reaktivních forem kyslíku (Rietjens et al., 2017).

3.4 Účinky fytoestrogenů v organismu

Je mnoho studií a metaanalýz, které zkoumaly účinky fytoestrogenů, jejich extraktů nebo doplňků sójového isoflavonu na příznaky menopauzy. Jejich výsledky byly mnohdy velice protichůdné. Některé studie uváděly snížení frekvence a závažnosti návalů horka, jiné naopak vůbec. Objevovaly se různé účinky na minerální hustotu kostí páteře, a naopak žádné účinky na minerální hustotu kostí kyčle. Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) vyhodnotil zdravotní tvrzení týkající se snížení vazomotorických příznaků a udržení kostní minerální hustoty sójovými isoflavony během menopauzy. Byl vyvozen závěr, že dostupné důkazy jsou nedostačující k prokázání vztahu mezi udržováním kostní minerální hustoty a spotřebou sójových isoflavonů a rovněž nelze stanovit vztah mezi snížením vazomotorických příznaků spojených s klimakteriem a konzumací sójových isoflavonů (Rietjens et al., 2017).

U orgánů, kde převažují ER α , nebyly prokázány žádné negativní účinky při užívání fytoestrogenů. Při zaměření na dělohu u žen v menopauze nebylo pozorováno nepravidelné krvácení, lékaři při vyšetření ultrazvukem neprokázali změnu v děložní sliznici či proliferaci pozorovanou na sliznici dělohy ani po dlouhodobějším užívání isoflavonoidů. Jednoznačně potvrzen nebyl ani vliv FE na mléčnou žlázu a s tím spojené negativní účinky, jako je mastodynie či neoplazie prsu (Vrzáňová, Heresová, 2003).

Některé studie však poukazují na fytoestrogeny a jejich kladné účinky. Isoflavonoidy napomáhají ke zmírnění některých symptomů projevujících se u žen v období menopauzy. Zvyšují kvalitu kůže, její prokrvení a nárůst tloušťky, zlepšují hydrataci pokožky navýšením tvorby kyseliny hyaluronové a zvyšují tvorbu kolagenních a elastických vláken. Těž mají příznivé účinky na růst vlasů. U asijských žen pravděpodobně díky složení potravy bohaté na sóju se projevují daleko méně změny postupujícího věku, jako jsou bolesti kloubů, úbytek kostní hmoty nebo cévní komplikace (Vrzáňová, Heresová, 2003).

FE mají kladný vliv na kognitivní funkce (například učení, krátkodobá paměť, pozornost), aktivaci senzomotorických funkcí (hmat, sluch, čich, motorická aktivita). Toto má pravděpodobně souvislost s účinkem na regulaci růstového faktoru neurálních dendritů (Vrzáňová, Heresová, 2003).

Některé menopauzální symptomy, jako návaly horka a noční pocení, byly zmírněny extraktem z ploštičnicku hroznatého. Deprese byly ovlivněny flavonoidy společně s hyperforinem a hypericinem z třezalky (Oborná et al., 2007).

Všechny tyto kladné účinky FE měly za následek zvýšení zájmu o ně a celkově o životní styl východní civilizace. Západní civilizace jsou totiž většinou spojovány s vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění, rakoviny prsu, dělohy i vaječníků, osteoporózy a klimakterických obtíží (Oborná et al., 2007).

Fytoestrogeny mohou vykazovat účinky spojované s plodností. První zmínka o souvislosti FE a plodnosti pochází z roku 1946. Bennetzen popsal tzv. jetelovou nemoc, která se projevovala neplodností ovcí pasoucích se na určitých pastvinách. U zvířat držených v zajetí, například v zoologických zahradách, se projevila neplodnost v důsledku složení potravy, která byla bohatá na sójové proteiny (Vrzáňová, Heresová, 2003).

Jetelová nemoc se neprojevovala pouze neplodností, ale i jinými poruchami reprodukce. Mladá nezralá zvířata vykazovala známky říje, bahnice nemohly otěhotnět a u těch, které již byly březí, docházelo často k potratům. Byl hlášen výskyt abnormality dělohy

a endometriózy. Mezi další příznaky patří také abnormální vývoj mléčné žlázy nebo abnormální laktace. Nemoc se však netýkala pouze samic, u beranů byl zaznamenán nižší počet a snížená pohyblivost spermií. Bylo zjištěno, že látkou způsobující tuto nemoc je formononetin (Křížová et al., 2019).

Použití sójových přípravků bylo navrženo k prevenci a léčbě rakoviny prsu u žen a rakoviny prostaty u mužů. Naproti tomu klinické studie uvádějí údaje, které naznačují, že isoflavony mohou prostřednictvím svých estrogenních a proliferativních účinků pravděpodobně zvýšit výskyt rakoviny prsu u citlivých jedinců (Rietjens et al., 2017).

FE dokážou inhibovat aktivitu specifických tyrozinkináz, enzymů nutných pro zprostředkování účinku růstových faktorů. Mezi tyto růstové faktory patří inzulinový růstový faktor, epidermální růstový faktor či inzulin. Z tohoto důvodu mohou být FE charakterizovány jako látky protinádorové. Při tvorbě a bujení nádoru je nutná tvorba nových cév, které nádor zásobují živinami. Isoflavonoidy tento proces inhibují (Vrzáňová, Heresová, 2003).

V případě rakoviny prsu nejde jenom o vazbu FE na ER, ale i o lokální inhibici produkce estrogenů z cirkulujících prekurzorů. FE potlačují aktivitu enzymů, a to aromatázy, hydroxysteroidních dehydrogenáz, sulfotransferázy a sulfatázy. Celé to však závisí na přesném typu a koncentraci FE. Například flavony na rozdíl od isoflavonů inhibují aktivitu aromatázy, která transformuje androgeny na estrogeny. Účinek isoflavonů z červeného jetele závisí na koncentraci. Při nízkých koncentracích inhibuje aktivitu aromatázy, při vyšších je tomu přesně naopak. Nižší výskyt rakoviny prsu, ale také rakoviny žaludku a kolorektálního karcinomu, byl pozorován u žen, které přijímaly stravu bohatou na sóju a její produkty. Bylo však dokázáno, že je to v důsledku společného působení FE a sójových proteinů. Tato kombinace kladně ovlivňuje lipidový metabolismus, pouhé isoflavony takto nepůsobí (Oborná et al., 2007).

Novější poznatky upozorňují na účinky FE, které ovlivňují buněčný metabolismus. Mohou být genotoxické, mutagenní či podporující bujení některých rakovinných buněk (Oborná et al., 2007).

Bylo prokázáno, že k prevenci osteoporózy může napomáhat skladba jídelníčku bohatého na sóju a její produkty. Isoflavonoidy ze sóji zvyšují hladinu kalcia a aktivitu alkalické fosfatázy v organismu, což vede k pozitivním účinkům na kostní remodelaci (Vrzáňová, Heresová, 2003).

Isoflavony jsou obecně považovány za prevenci osteoporózy podporou zdraví kostí. Mohou být užitečné jako dietní alternativa nebo doplněk k postmenopauzální hormonální substituční terapii. Sójové isoflavony působí na osteoblasty i osteoklasty prostřednictvím genomových cest a mají příznivý účinek na kostní minerální hustotu či pevnost kostí u menopauzálních žen. Účinek isoflavonů na tvorbu kostí je způsoben jejich vazbou na receptory na povrchu cílové buňky (Qureshi et al., 2011).

3.5 Využití fytoestrogenů v léčbě

U žen v období menopauzy je jednou z možností využít hormonální substituční terapii estrogény. V roce 2003 byla však americkým *Department of Health and Human Services* zařazena skupina steroidních estrogenů do seznamu známých karcinogenů. Pro jejich rizika byla vyhledávána náhradní léčba, a právě FE vytváří možnost alternativní léčby pro ženy, které nemohou nebo nechtějí využívat estrogény. Mezi tyto FE se řadí především isoflavonoidy, které představují skupinu vysoce účinných rostlinných látek. Ze studií je známo, že u asijských žen nejsou tak rozšířené klimakterické obtíže jako u žen evropských. Je to z důvodu stravy bohaté na sóju, ve které jsou isoflavonoidy (Vrzáňová, Heresová, 2003).

FE se v léčbě zatím cíleně nevyužívají. Je to z toho důvodu, že dosud nejsou žádné studie a pokusy, ze kterých by byl jednoznačný závěr o jejich pozitivních účincích. Jednou z možností je, že samotné FE takto nepůsobí, ale jsou to až jejich metabolity vznikající působením střevní mikroflóry (Oborná et al., 2007).

Fytoestrogeny jsou považovány za látky narušující endokrinní systém, což naznačuje, že mají potenciál způsobit nepříznivé účinky na zdraví jako je například neplodnost nebo zvýšené riziko rakoviny v orgánech citlivých na estrogen. Tyto nežádoucí účinky byly navrženy hlavně na základě údajů získaných *in vitro* ze zvířecích nebo epidemiologických studií. Klinické studie často uvádějí nepřítomnost nežádoucích účinků. Odpověď na to, zda jsou fytoestrogeny prospěšné či nikoliv je poměrně složitá a může záviset na věku, zdravotním stavu, a dokonce i na přítomnosti či právě nepřítomnosti specifické střevní mikroflóry v dotčené populaci (Rietjens et al., 2017).

Fytoestrogeny dokážou ovlivňovat také některá léčiva. Inhibicí nebo indukci jaterních enzymů mohou ovlivnit farmakokinetiku či dynamiku určitých léčiv a jejich vsřebávání. V lékárnách jsou volně prodejné různé doplňky stravy, přírodní látky či směsi z bylin. Užívání těchto doplňků může mít velký dopad na léčbu. O interakcích mezi těmito látkami

a léčivý již byly vypracovány některé studie. Mezi nejvíce nebezpečné patří interakce s antiarytmiky, antikoagulancií, cytostatiky nebo například s imunosupresivy (Oborná et al., 2007).

Nejvíce byla prostudována interakce s látkami obsaženými v rostlině, jež se nazývá třezalka tečkovaná. Tato bylina je často doporučována namísto antidepresiv (Oborná et al., 2007). Přesný mechanismus antidepresivní aktivity této byliny je stále nejasný, pokud jde o to, které složky z ní jsou nejdůležitější (Oliveira et al., 2016). Též ji lze využít jako přírodní cestu proti nespavosti a při poruchách nálad, objevujících se při akutním klimakterickém syndromu. Z důvodu ovlivnění hlavně enzymatického systému cytochromu P 450 a transportního P-glykoproteinu přírodními látkami může docházet k interakcím s léčivý. Ty jsou pak metabolizovány a transportovány a může docházet ke snížení nebo i zvýšení jejich terapeutického účinku. Vyskytly se případy, kdy žena užívající antikoncepci měla nepravidelné krvácení, k čemuž došlo po podání třezalky. Může se stát, že v takovém případě antikoncepce selže a dojde k nechtěnému těhotenství. Velmi nebezpečná může být také situace, kdy dojde k interakci třezalky nebo sóji a warfarinu, což je látka, která inhibuje koagulaci. Zde dochází ke sníženému účinku tohoto léčiva indukci CYP enzymů (Oborná et al., 2007).

ZÁVĚR

V této práci jsem se nejdříve věnovala estrogenu a jeho působení, což bylo důležité pro pochopení samotných fytoestrogenů. Jak estrogen, tak fytoestrogeny působí pomocí estrogenních receptorů, nejčastěji ER α a ER β . Dále jsem se zabývala vlivem estrogenu na organismus, abych lépe pochopila, co se stane při snížení jeho koncentrace v období klimakteria u žen. Následně jsem popsala období menopauzy, kdy dochází ve vaječnicích k vyčerpání vaječnickových folikulů a tím se ve vaječnicích zastaví produkce estrogenu. Poté jsem se snažila prozkoumat, zda je možná substituce fytoestrogenů za estrogen.

Při zpracovávání problematiky fytoestrogenů jsem mnohdy narážela na protichůdné výsledky různých studií. Toto téma dle mého názoru není stále plně pochopeno a prošetřeno. Některé studie poukazyvaly na kladné účinky fytoestrogenů, kdy dochází ke sníženému výskytu negativních symptomů v průběhu klimakteria u žen. Jiné studie naopak uváděly, že dostupné důkazy jsou nedostačující k takovému tvrzení. Je však pravděpodobné, že složení stravy u asijských žen má vliv na změny vyvolané vyšším věkem. Možná je také souvislost mezi fytoestrogeny a rakovinou prsu. Není však dostatek důkazů, aby se mohlo tvrdit, že fytoestrogeny mají jednoznačně kladný účinek.

Fytoestrogeny se v dnešní době zatím nevyužívají jako cílená léčba. Důvodem je malá znalost této problematiky, a tedy nedostatek pokusů a důkazů k vytvoření jednoznačného závěru. V budoucnu by ale znalost působení a vlivu fytoestrogenů na organismus mohla pomoci k vytvoření nových léčiv nejen ke zmírnění symptomů v období klimakteria u žen.

POUŽITÁ LITERATURA

- BAKER, Fiona C., Massimiliano DE ZAMBOTTI, Ian M. COLRAIN a Bei BEI, 2018. Poruchy spánku v období klimakteria. In: *PubMed Central* [online]. USA [cit. 2021-5-18]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5810528/#b22-nss-10-073>
- BAKER, Fiona C, Massimiliano DE ZAMBOTTI, Ian M COLRAIN a Bei BEI, 2018. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nature and Science of Sleep* [online]. **10**, 73-95 [cit. 2021-5-18]. ISSN 1179-1608. Dostupné z: doi:10.2147/NSS.S125807
- BANSAL, Ramandeep a Neelam AGGARWAL, 2019. Menopausal hot flashes: A concise review. *Journal of Mid-life Health* [online]. **10**(1), 6-13 [cit. 2020-5-30]. ISSN 0976-7800. Dostupné z: doi:10.4103/jmh.JMH_7_19
- BARNES, Stephen, Jeevan PRASAIN, Tracy D'ALESSANDRO, Ali ARABSHAHI, Nigel BOTTING a LILA, 2011. The metabolism and analysis of isoflavones and other dietary polyphenols in foods and biological systems. *Food Funct.* [online]. **2**(5), 235-244 [cit. 2020-5-31]. ISSN 2042-6496. Dostupné z: doi:10.1039/c1fo10025d
- BRITO, André a Yu ZANG, 2019. A Review of Lignan Metabolism, Milk Enterolactone Concentration, and Antioxidant Status of Dairy Cows Fed Flaxseed. *Molecules* [online]. **24**(1), 1-41 [cit. 2020-6-4]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules24010041
- BURNS, Katherine A. a Kenneth S. KORACH, 2012. Estrogen receptors and human disease: an update. *Archives of Toxicology* [online]. **86**(10), 1491-1504 [cit. 2020-5-31]. ISSN 0340-5761. Dostupné z: doi:10.1007/s00204-012-0868-5
- CARREAU, Charlotte, Gilles FLOURIOT, Catherine BENNETAU-PELISSERO a Mylène POTIER, 2008. Enterodiol and enterolactone, two major diet-derived polyphenol metabolites have different impact on ER α transcriptional activation in human breast cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [online]. **110**(1-2), 176-185 [cit. 2020-6-6]. ISSN 09600760. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsbmb.2008.03.032
- CLAVEL, Thomas, Gemma HENDERSON, Carl-Alfred ALPERT, Catherine PHILIPPE, Lionel RIGOTTIER-GOIS, Joël DORÉ a Michael BLAUT, 2005. Chemická struktura enterodiolu (vlevo) a enterolaktonu (vpravo). In: *PubMed Central* [online]. USA: United

States National Library of Medicine [cit. 2021-6-1]. Dostupné z:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1265965/>

CUI, Jie, Yong SHEN a Rena LI, 2013. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends in Molecular Medicine* [online]. **19**(3), 197-209 [cit. 2020-5-30]. ISSN 14714914. Dostupné z: doi:10.1016/j.molmed.2012.12.007

DALAL, Pronob K. a Manu AGARWAL, 2015. Postmenopausal syndrome. *Indian Journal of Psychiatry* [online]. **57**(6), 222-232 [cit. 2021-5-11]. ISSN 0019-5545. Dostupné z: doi:10.4103/0019-5545.161483

DELAMATER, Lara a Nanette SANTORO, 2018. Management of the Perimenopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology* [online]. **61**(3), 419-432 [cit. 2021-5-11]. ISSN 0009-9201. Dostupné z: doi:10.1097/GRF.0000000000000389

DEROO, B. J. a Kenneth S. KORACH, 2006. Estrogen receptors and human disease. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **116**(3), 561-570 [cit. 2020-5-31]. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI27987

DESMAWATI, Desmawati a Delmi SULASTRI, 2019. A Phytoestrogens and Their Health Effect. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* [online]. **7**(3), 495-499 [cit. 2020-3-27]. ISSN 1857-9655. Dostupné z: doi:10.3889/oamjms.2019.086

DONÁT, Josef, 2006. *Fytoestrogeny: rostlinné hormony v klimakteriu*. Praha: DoMeNa. ISBN 80-239-8422-5.

DRAPER, C. F., K. DUISTERS, B. WEGER, et al., 2018. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. In: *Scientific Reports* [online]. London [cit. 2021-5-6]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-32647-0#citeas>

DUBAL, Dena B. a Phyllis M. WISE, 2002. Estrogen and neuroprotection: from clinical observations to molecular mechanisms. *Dialogues in Clinical Neuroscience* [online]. **4**(2), 149-161 [cit. 2020-5-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181675/>

FAIT, Tomas, 2019. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs in Context* [online]. **8**, 1-9 [cit. 2021-6-7]. ISSN 17404398. Dostupné z: doi:10.7573/dic.212551

FUENTES, Nathalie a Patricia SILVEYRA, 2019. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Intracellular Signalling Proteins* [online]. Elsevier, 2019, 135-170 [cit. 2020-5-24]. Advances in Protein Chemistry and Structural Biology. ISBN 9780128155615. Dostupné z: doi:10.1016/bs.apcsb.2019.01.001

HOLST, Jennifer P., Offie P. SOLDIN, Tiedong GUO a Steven J. SOLDIN, 2004. Steroid hormones: relevance and measurement in the clinical laboratory. *Clinics in Laboratory Medicine* [online]. **24**(1), 105-118 [cit. 2020-5-24]. ISSN 02722712. Dostupné z: doi:10.1016/j.cll.2004.01.004

CHIDI-OGBOLU, Nkechinyere a Keith BAAR, 2019. Effect of Estrogen on Musculoskeletal Performance and Injury Risk. *Frontiers in Physiology* [online]. **9**, 1-11 [cit. 2020-5-30]. ISSN 1664-042X. Dostupné z: doi:10.3389/fphys.2018.01834

JENÍČEK, Jaroslav, 2001. *Hormonální substituční terapie a klimakterium: průvodce pro lékaře*. Praha: Grada. ISBN 80-247-0133-2.

KAUSHIK-BASU, N., A. BOPDA-WAFFO, T. T. TALELE, A. BASU, P. R. R. COSTA, A. J. M. DA SILVA, S. G. SARAFIANOS a F. NOEL, 2008. Identification and characterization of coumestans as novel HCV NS5B polymerase inhibitors. *Nucleic Acids Research* [online]. **36**(5), 1482-1496 [cit. 2020-5-31]. ISSN 0305-1048. Dostupné z: doi:10.1093/nar/gkm1178

KOTA, SunilK, Sunil K. GAYATRI, Sruti JAMMULA, SivaK KOTA, Siva K. KRISHNA, S. V. S. MEHER, Lalit K. MODI a Kirtikumar D., 2013. Endocrinology of parturition. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [online]. **17**(1), 4421-4425 [cit. 2021-5-7]. ISSN 2230-8210. Dostupné z: doi:10.4103/2230-8210.107841

KŘÍŽOVÁ, Ludmila, Kateřina DADÁKOVÁ, Jitka KAŠPAROVSKÁ a Tomáš KAŠPAROVSKÝ, 2019. Isoflavones. *Molecules* [online]. **24**(6), 1-28 [cit. 2020-3-27]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules24061076

KŘÍŽOVÁ, Ludmila, Kateřina DADÁKOVÁ, Jitka KAŠPAROVSKÁ a Tomáš KAŠPAROVSKÝ, 2019. Chemická struktura equolu a estradiolu. In: *PubMed Central* [online]. USA: United States National Library of Medicine [cit. 2021-5-31]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470817/>

KURZER, Mindy S. a Xia XU, 1997. DIETARY PHYTOESTROGENS. *Annual Review of Nutrition* [online]. **17**(1), 353-381 [cit. 2020-5-31]. ISSN 0199-9885. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.nutr.17.1.353

- LEE, Jinju, Youngsin HAN, Hyun Hee CHO a Mee-Ran KIM, 2019. Sleep Disorders and Menopause. *Journal of Menopausal Medicine* [online]. **25**(2), 83-87 [cit. 2021-5-18]. ISSN 2288-6478. Dostupné z: doi:10.6118/jmm.19192
- MURKIES, Alice L., Gisela WILCOX a Susan R. DAVIS, 1998. Phytoestrogens 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. **83**(2), 297-303 [cit. 2020-5-30]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jcem.83.2.4577
- NEWSON, Louise R, 2016. Best practice for HRT: unpicking the evidence. *British Journal of General Practice* [online]. **66**(653), 597-598 [cit. 2021-6-8]. ISSN 0960-1643. Dostupné z: doi:10.3399/bjgp16X687097
- OBORNÁ, Ivana, Helena FINGEROVÁ a Jana BŘEZINOVÁ, 2007. Phytoestrogeny v gynekologické praxi. *Interní medicína pro praxi* [online]. **9**(10), 459-461 [cit. 2020-6-6]. Dostupné z: https://www.internimedicina.cz/artkey/int-200710-0009_Fytoestrogeny_v_gynekologicke_praxi.php
- OLIVEIRA, Ana I., Cláudia PINHO, Bruno SARMENTO a Alberto C. P. DIAS, 2016. Neuroprotective Activity of Hypericum perforatum and Its Major Components. *Frontiers in Plant Science* [online]. **7** [cit. 2020-6-6]. ISSN 1664-462X. Dostupné z: doi:10.3389/fpls.2016.01004
- PALACIOS, Santiago, John C STEVENSON, Katrin SCHAUDIG, Monika LUKASIEWICZ a Alessandra GRAZIOTTIN, 2019. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Women's Health* [online]. **15**, 1-8 [cit. 2021-6-7]. ISSN 1745-5065. Dostupné z: doi:10.1177/1745506519864009
- PETERSON, Julia, Johanna DWYER, Herman ADLERCREUTZ, Augustin SCALBERT, Paul JACQUES a Marjorie L MCCULLOUGH, 2010. Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction. *Nutrition Reviews* [online]. **68**(10), 571-603 [cit. 2020-6-6]. ISSN 00296643. Dostupné z: doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00319.x
- PETERSON, Julia, Johanna DWYER, Herman ADLERCREUTZ, Augustin SCALBERT, Paul JACQUES a Marjorie L MCCULLOUGH, 2010. Chemická struktura pinoresinolu (vlevo) a secoisolariciresinolu (vpravo). In: *PubMed Central* [online]. USA: United States National Library of Medicine [cit. 2021-6-1]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951311/>

PETERSON, Julia, Johanna DWYER, Herman ADLERCREUTZ, Augustin SCALBERT, Paul JACQUES a Marjorie L MCCULLOUGH, 2010. Chemická struktura lericiresinolu (vlevo) a matairesinolu (vpravo). In: *PubMed Central* [online]. USA: United States National Library of Medicine [cit. 2021-6-1]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951311/>

QURESHI, Shoeb, AbdullahForaih AL-ANAZI, ViqarFatima QURESHI a Khalida JAVAID, 2011. Preventive effects of phytoestrogens against postmenopausal osteoporosis as compared to the available therapeutic choices: An overview. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* [online]. **2**(2), 154–163 [cit. 2021-6-7]. ISSN 0976-9668. Dostupné z: doi:10.4103/0976-9668.92322

REED, Beverly G. a Bruce R. CARR, 2018. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. *Endotext* [online]. [cit. 2021-5-6]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>

RIETJENS, Ivonne M C M, Jochem LOUISSE a Karsten BEEKMANN, 2017. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *British Journal of Pharmacology* [online]. **174**(11), 1263-1280 [cit. 2021-6-3]. ISSN 00071188. Dostupné z: doi:10.1111/bph.13622

RZEPECKI, Alexandra K., Jenny E. MURASE, Rupal JURAN, Sabrina G. FABI a Beth N. MCLELLAN, 2019. Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy. *International Journal of Women's Dermatology* [online]. **5**(2), 85-90 [cit. 2020-5-30]. ISSN 23526475. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijwd.2019.01.001

SANTORO, Nanette, 2016. Perimenopause: From Research to Practice. *Journal of Women's Health* [online]. **25**(4), 332-339 [cit. 2021-5-11]. ISSN 1540-9996. Dostupné z: doi:10.1089/jwh.2015.5556

SANTORO, Nanette, C. Neill EPPERSON a Sarah B. MATHEWS, 2015. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [online]. **44**(3), 497-515 [cit. 2021-5-13]. ISSN 08898529. Dostupné z: doi:10.1016/j.ecl.2015.05.001

SARVESWARAN, Sivalokanathan, Subhash C GAUTAM a Jagadananda GHOSH, 2012. Wedelolactone, a medicinal plant-derived coumestan, induces caspase-dependent apoptosis in prostate cancer cells via downregulation of PKC ϵ without inhibiting Akt. *International*

Journal of Oncology [online]. **41**(6), 2191-2199 [cit. 2020-6-4]. ISSN 1019-6439. Dostupné z: doi:10.3892/ijo.2012.1664

SHERMAN, Sherry, 2005. Defining the menopausal transition. *The American Journal of Medicine* [online]. **118**(12), 3-7 [cit. 2020-6-7]. ISSN 00029343. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjmed.2005.11.002

SCHULSTER, Michael, AaronM BERNIE a Ranjith RAMASAMY, 2016. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian Journal of Andrology* [online]. **18**(3), 435-440 [cit. 2020-5-30]. ISSN 1008-682X. Dostupné z: doi:10.4103/1008-682X.173932

SILVEYRA, Patricia a Nathalie FUENTES, 2019. Struktura estrogenních receptorů. In: *PubMed Central* [online]. United States: United States National Library of Medicine [cit. 2020-5-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533072/>

SLÍVA, Jiří, 2010. Základní charakteristiky estrogenních receptorů. In: *Levret* [online]. Praha [cit. 2021-4-26]. Dostupné z: <https://levret.cz/publikace/casopisy/mb/2010-19/?pdf=103>

SPAGNUOLO, Carmela, Gian Luigi RUSSO, Ilkay Erdogan ORHAN, et al., 2015. Chemická struktura genisteinu (vlevo) a daidzeinu (vpravo). In: *PubMed Central* [online]. United States: United States National Library of Medicine [cit. 2020-5-31]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496735/>

SPAGNUOLO, Carmela, Gian Luigi RUSSO, Ilkay Erdogan ORHAN, et al., 2015. Chemická struktura biochaninu A. In: *PubMed Central* [online]. United States: United States National Library of Medicine [cit. 2020-5-31]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496735/>

SPAGNUOLO, Carmela, Gian Luigi RUSSO, Ilkay Erdogan ORHAN, et al., 2015. Chemická struktura glyciteinu (vlevo) a formononetinu (vpravo). In: *PubMed Central* [online]. United States: United States National Library of Medicine [cit. 2020-5-31]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496735/>

STEINMETZ, Rosemary, Natasha A. MITCHNER, Andrea GRANT, Donald L. ALLEN, Robert M. BIGSBY a Nira BEN-JONATHAN, 1998. The Xenoestrogen Bisphenol A Induces Growth, Differentiation, and c-fos Gene Expression in the Female Reproductive Tract*. *Endocrinology* [online]. **139**(6), 2741-2747 [cit. 2020-5-30]. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/endo.139.6.6027

- THIYAGARAJAN, Dhanalakshmi K., Hajira BASIT a Rebecca JEANMONOD, 2020. Physiology, Menstrual Cycle. *Statpearls* [online]. [cit. 2021-5-6]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
- THORNTON, Julie, 2007. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. *Clinical Interventions in Aging* [online]. **2**(3), 283-297 [cit. 2020-5-30]. ISSN 1178-1998. Dostupné z: doi:10.2147/CIA.S798
- VRZÁŇNOVÁ, Marie a Jana HERESOVÁ, 2003. Fytoestrogeny. *Interní medicína pro praxi* [online]. **5**(9), 448-451 [cit. 2020-3-27]. Dostupné z: https://www.internimedicina.cz/artkey/int-200309-0004_Fytoestrogeny.php
- WANG, Hongwei, Hao LI, Linda B. MOORE, et al., 2008. Struktura kumestrolu. In: *PubMed Central* [online]. USA: United States National Library of Medicine [cit. 2021-5-31]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5419551/>
- WATSON, Cheryl S., Nataliya N. BULAYEVA, Ann L. WOZNIAK a Rebecca A. ALYEA, 2007. Xenoestrogens are potent activators of nongenomic estrogenic responses. *Steroids* [online]. **72**(2), 124-134 [cit. 2021-4-17]. ISSN 0039128X. Dostupné z: doi:10.1016/j.steroids.2006.11.002
- WEISS, Gerson, 2000. Endocrinology of Parturition 1. *JCEM* [online]. **85**(12), 4421-4425 [cit. 2021-5-7]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jcem.85.12.7074
- WISE, Phyllis M., Shotaro SUZUKI a Candice M. BROWN, 2009. Estradiol: a hormone with diverse and contradictory neuroprotective actions. *Dialogues Clin Neurosci* [online]. **11**(3), 297-303 [cit. 2020-5-24]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181927/>
- XU, Defeng, Tzu-Hua LIN, Chiuan-Ren YEH, Max A. CHENG, Lu-Min CHEN, Chawnshang CHANG a Shuyuan YEH, 2014. Chemická struktura wedelolaktonu. In: *PubMed Central* [online]. USA: United States National Library of Medicine [cit. 2021-6-1]. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/713263/>
- ZHANG, Dalei, Bei YANG, Weiyang ZOU, et al., 2013. Estradiol Synthesis and Release in Cultured Female Rat Bone Marrow Stem Cells. *BioMed Research International* [online]. **2013**, 1-6 [cit. 2020-5-23]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2013/301540

ZHANG, Guo-Liang, Yu-Long FENG, Jun-Lin SONG a Xiang-Shan ZHOU, 2018.
Zearalenone: A Mycotoxin With Different Toxic Effect in Domestic and Laboratory Animals'
Granulosa Cells. *Frontiers in Genetics* [online]. **9** [cit. 2021-4-14]. ISSN 1664-8021.
Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2018.00667